

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

ФАКУЛЬТЕТ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

К защите допускается:

Заведующий кафедрой
органической химии,
профессор Л.Г. Воскресенский

_____ 2022 г.
«___» _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему

**"Исследование взаимодействия *N*-пропаргилиндол-2-
карбонитрилов с азотистыми нуклеофилами"**

04.04.01 – «Химия»

Выполнил

Студент группы НХМмд-02-20 Распертов П. В.

№ст. билета 103220216

(подпись)

Научный руководитель

Феста А. А.

К.х.н., ст.преп кафедры органической химии

(подпись)

Москва, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Список обозначений	3
Введение	4
Литературный обзор	6
Обсуждение результатов	23
Экспериментальная часть	42
Выводы	61
Список использованной литературы	62

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ar – арил (заместитель)

Bn – бензил

Bu – бутил

t-Bu – трет-бутил

i-Pr – изопропил

HMDS – гексаметилдисилазид

Me – метил

Mes – мезитил

Ph – фенил

rt – комнатная температура

THF – тетрагидрофуран

ВВЕДЕНИЕ

Индольный фрагмент, как и полигетероциклические соединения на его основе представляют значительный интерес для современной органической химии. Главным образом это обусловлено тем, что, в силу крайне высокой распространенности индолов в природных соединениях, каркасы, содержащие такой фрагмент, часто демонстрируют значительную биологическую активность, причем сходные, а иногда и одно соединение, могут проявлять активность в совершенно разных областях. Среди производных индола, можно выделить индолы, аннелированные с пиразинным циклом - пиразино[1,2-*a*]индолы. Среди этих соединений найдены противоопухолевые, антибактериальные, антигистаминные средства[1]. Однако, несмотря на потенциальную практическую значимость таких соединений, спектр уже описанных пиразино[1,2-*a*]индолов сравнительно узок. Здесь следует особо подчеркнуть, что большинство описанных на настоящий момент реакций с образованием пиразино[1,2-*a*]индолов представляют собой конденсацию 2-кетоиндолов с аминами с последующей циклизацией. В 2018 году группой исследователей из РУДН была представлена работа, посвященная синтезу 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов исходя из синтетически доступных *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов.[2] В ней был описан эффективный и селективный процесс получения конденсированных индолов за счет нуклеофильного присоединения спирта по нитрильной группе с последующей циклизацией. На сегодняшний день, пиразино[1,2-*a*]индолы, несущие аминогруппу в первом положении не описаны в литературе.

Необходимо отметить, что *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилы также могут представлять значительный интерес для химиков-органиков не только из-за потенциальной биологической активности продуктов, получаемых на их основе, но и как соединения, содержащие два электрофильных фрагмента – нитрильную группу и пропаргильный фрагмент, легко поддающийся перегруппировке в аллен. Это, в сочетании с синтетической доступностью,

делает *N*-пропаргил-2-индолкарбонитрилы удачными субстратами для разработки новых селективных домино-реакций.

В данной работе, по аналогии с реакцией, описанной в 2018, мы ожидали, что реакция *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с азотистыми нуклеофилами будет протекать, главным образом, как анионная домино-реакция, начинающаяся с присоединения нуклеофила по нитрильной группе с последующей внутримолекулярной циклизацией образовавшегося амидина с образованием конечного трициклического соединения. Однако, имея данные о гидроаминировании алленового фрагмента в основных условиях, мы также ожидали образования соответствующих енаминов, впрочем, также потенциально способных к циклизации.

Таким образом, исследование реакций *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с азотистыми нуклеофилами представляет интерес как с точки зрения расширения химического разнообразия, так и с точки зрения разработки новых селективных нуклеофильных реакций. Наконец, продукты такой реакции могут демонстрировать интересные для дальнейшего исследования свойства, в первую очередь с позиции определения их возможной биологической активности. Для реализации данного исследования, в первую очередь, нам было необходимо осуществить наработку исходных *N*-пропаргил-2-индолкарбонитрилов, после чего определить и оптимизировать условия протекания их реакций с азотистыми нуклеофилами, и, наконец, продемонстрировать применимость найденных реакций, синтезировав как можно более широкую серию соединений.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Синтез и производные индолов

Индолы являются одной из наиболее хорошо изученных групп гетероциклических соединений. Структура и метод получения индола предложены Байером в 1866 г. и до сегодняшнего дня интерес к индольному скаффолду сохраняется и развивается в органической химии.

Благодаря актуальности исследования химии индолов, на сегодняшний день существует огромное количество методов получения этого фрагмента. Среди них как сравнительно старые (Схема 1), признаваемые классикой органической химии, так и значительно более новые, развивающиеся на сегодняшний день, например, синтез на основе циклизации 2-алкиниланилинов.[3, 4]

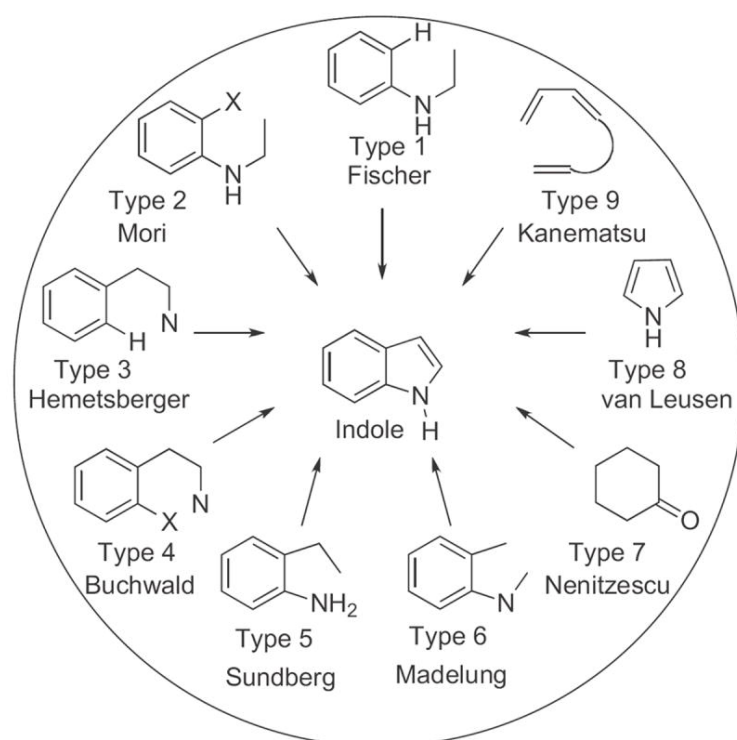


Схема 1. Девять типов синтеза индолов [3].

Индольный фрагмент очень широко представлен в составе различных природных соединений, либо самостоятельно, либо в качестве фрагмента

структуры более сложных соединений. В качестве примеров могут быть приведены триптофан **1**, гетероауксин **2**, грамин **3** или серотонин **4**, диэтиламид лизергиновой кислоты **5** или акуаммицин **6** (Схема 2).[5] Индольный фрагмент легко обнаруживается в огромном количестве различных алкалоидов, причем выделяемых из представителей очень далеких друг от друга систематически организмов.

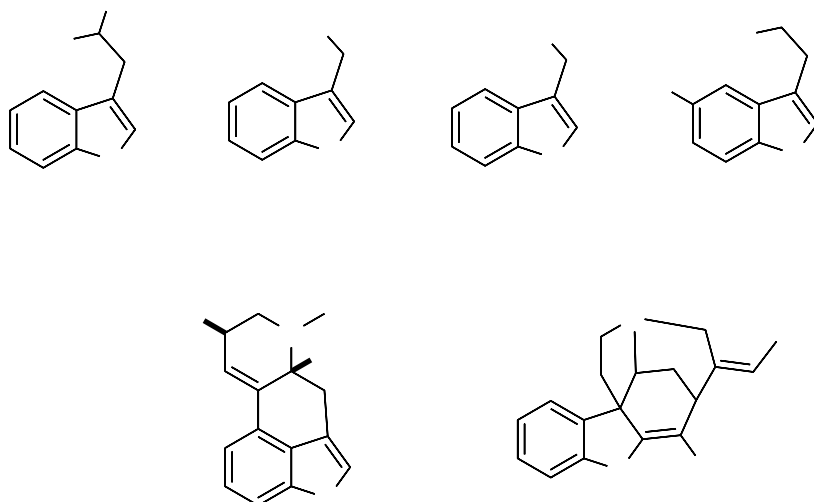


Схема 2. Примеры биоактивных индолсодержащих соединений.

Благодаря большому количеству природных индолсодержащих соединений, синтетические соединения на основе такого каркаса проявляют значительный спектр областей, в которых они проявляют активность. Главным образом можно выделить протеомиметики, где взаимодействие с белками обусловлено структурным сходством с биогенной аминокислотой триптофаном. Этим же обусловлена и противовирусная активность индолов, так, например, на их основе зарегистрирован ряд препаратов, применяющихся в терапии ВИЧ. Сходство с нейромедиаторами обеспечивает возможность применения многих подобных соединений в качестве антидепрессантов и подобных психоактивных препаратов. Подчеркивая важность индольного фрагмента в современной органической химии, далее мы приводим ряд конкретных работ, где на основе индольного фрагмента были получены различные полициклические

соединения. Даже если конкретные соединения, продемонстрированные в этих работах не демонстрируют выраженной биоактивности, расширение химического разнообразия, демонстрируемое их авторами, актуально как с точки зрения расширения спектра доступных современной химии синтетических соединений, так и с точки зрения новых эффективных реакций.

В качестве первого примера из этой серии мы приводим реакцию из статьи [6] группы итальянских исследователей (Схема 3). Здесь продемонстрирована реакция получения 3-замещенных индолов по Какки. Конкретно в этом примере инон **7** вступает в реакцию с йодидом натрия с образованием 2-арил-4-йодохинолина **8**. Данный хинолин выступает как электрофил в реакции Какки, в ходе которой 2-алкинилтрифторацетамид **9** вступает в реакцию циклизации, катализируемую палладием. Активация тройной связи через образование пи-комплекса способствует нуклеофильному присоединению с формированием индольного ядра. В ходе этой циклизации образуется 2-арил-3-палладоиндол, до элиминирования палладия вступающий в реакцию с йодохинолином **8**, что, после отщепления йодида палладия, дает 4-(3-индолил)хинолин **10**.

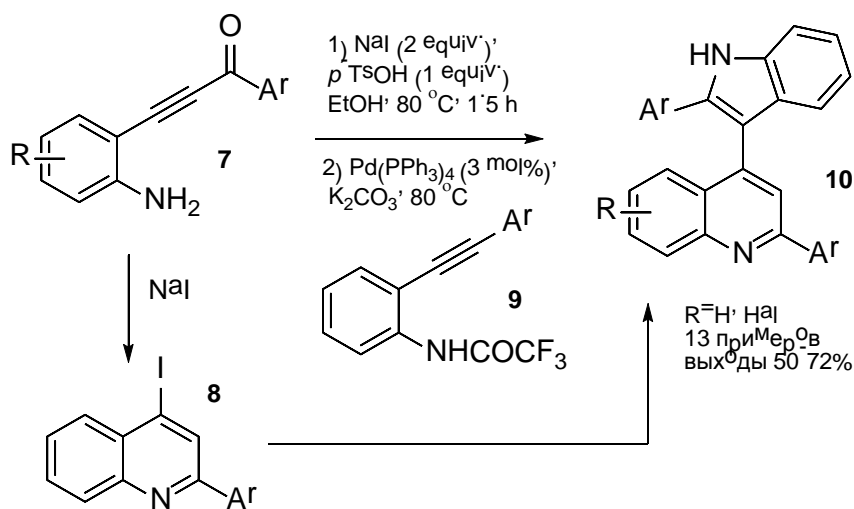


Схема 3. Получение индолилхинолинов по реакции Какки.

В некоторой степени родственной такому процессу может быть названа реакция [7] циклизации *N*-замещенных 2-(бутадиинил)анилинов. Такой

процесс катализируется одновалентным золотом. Типично для 2-алкиниланилинов в реакциях с переходными металлами, диин **11** вступает в первую циклизацию, образуя 2-этинилиндол, который, в свою очередь, демонстрирует способность к двум вариантам развития циклизации, по 6-экзо и по 7-эндо механизмам, что, соответственно, приводит к циклам **13** и **12**, селективность получения которых возможно, по сообщениям авторов, регулировать варьированием условий проведения реакции, однако полной селективности добиться не удалось (Схема 4).

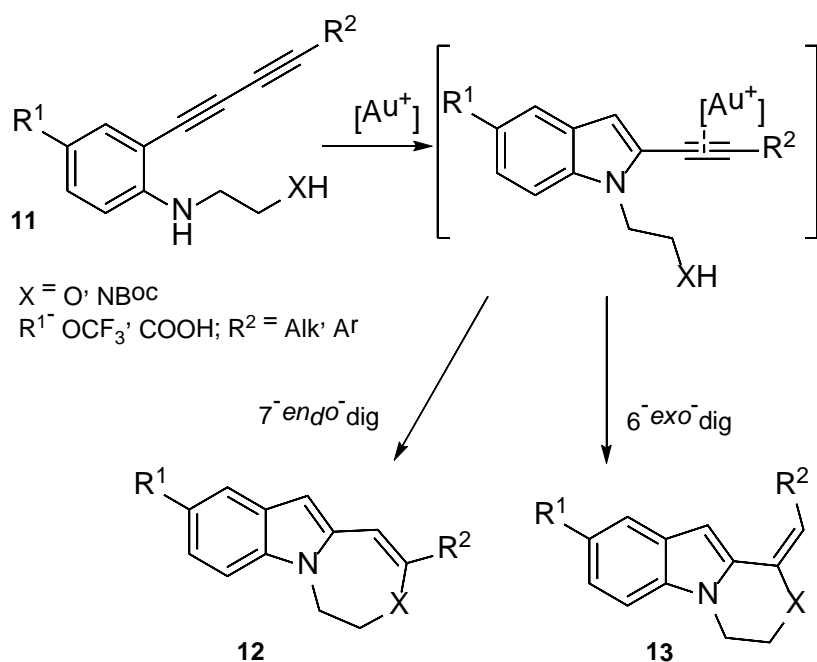


Схема 4. Бициклизация бутадииниланилинов.

Получение индолсодержащих полигетероциклов в ходе реакций 2-алкиниланилинов является крайне широкой темой, получившей в XXI веке очень широкое развитие, что делает этот раздел химии индолов, в некоторой степени, даже более интересным, чем получение индолов более классическими трансформациями. Благодаря огромному спектру работ, разнообразие методов также велико. Например, электрохимическое получение полициклических индолсодержащих соединений из 2-алкиниланилинов, несущих при алкиновом фрагменте 1-(2-нафтол) в качестве заместителя

демонстрируют способность к различным вариантам циклизации в зависимости от условий. [8]

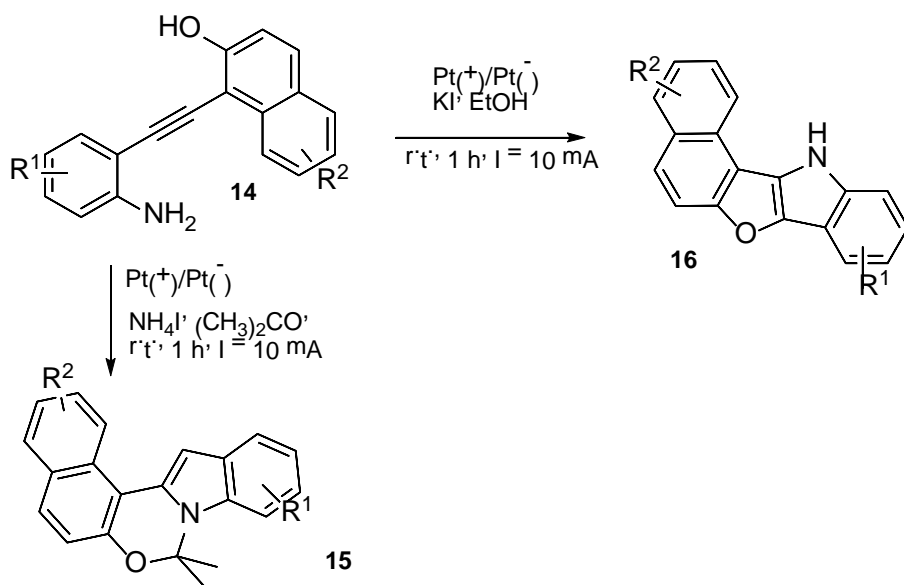


Схема 5. Электрохимическое получение индолсодержащих полигетероциклов.

В данном процессе 2-алкиниланилин **14** вводится в электрохимическую ячейку, где претерпевает циклизацию в **15** при проведении реакции в присутствии ацетона и йодида аммония, причем фрагмент ацетона вводится в конечную молекулу с образованием 1,3-оксазинового фрагмента, или **16** при проведении реакции в спирте в присутствии йодида калия. В этом случае атомы кислорода и азота находятся в двух различных пятичленных циклах (Схема 5).

Интересная двухкомпонентная домино-реакция, приводящая к индоло[2,3-*c*]/хинолинам, продемонстрирована при катализе комплексами золота, также на примере 2-алкиниланилинов. [9]

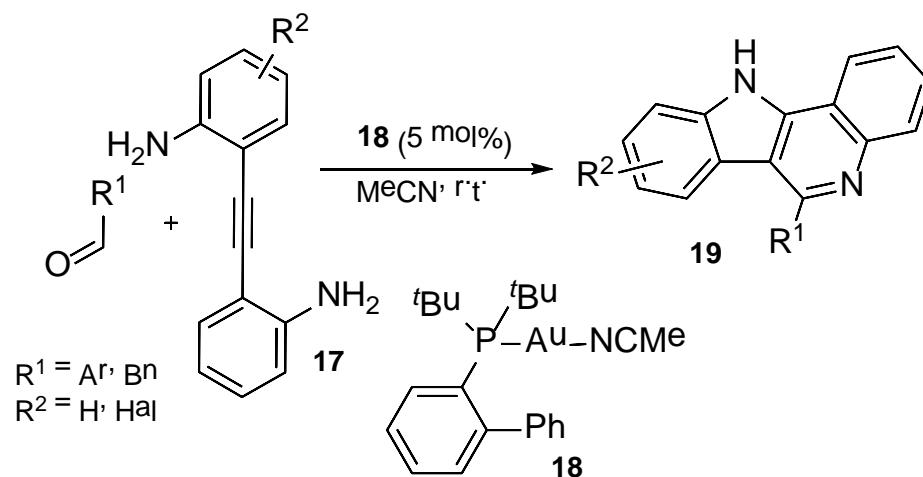


Схема 6. Домино-реакция с образованием индоло[2,3-*c*]хинолинов.

В данной реакции бис-анилиноэтин **17** конденсируется с одной молекулой альдегида. Далее, при катализе комплексом золота **18** происходит типичная циклизация 2-алкиниланилина под действием кислоты Льюиса, аналогично реакции Какки, оставляющая возможность для электрофильного присоединения. В данном случае в качестве электрофила выступает иминный фрагмент, образованный при конденсации с альдегидом. Таким образом формируется индолохинолин **19** (Схема 6).

2. Пиразиноиндолы в современной химии

Пиразиноиндолы являются весьма интересной группой гетероциклов, благодаря тому, что, вне зависимости от типа анеллирования, они весьма часто демонстрируют значительную биологическую активность. Также, как указывалось выше, пиразиноиндолный фрагмент встречается в составе природных соединений, обладающих потенциально пригодной для дальнейшего использования биологической активностью. В связи с этим получение новых пиразиноиндолов и разработка «мощных», т.е. применимых в широком спектре реакций для соединений с различным типом замещения, методов синтеза подобных фрагментов. Как правило, такие реакции строятся на использовании различных индолов, на заместителях которых «достраивается» пиразиновый цикл. Следует отметить, что применение

находят как сами пиазиноиндолы, так и их производные, главным образом карбонильные. Получение пиазиноиндолонов, хотя и находит применение до сих пор, представлено с более раннего периода развития органической химии, во многом благодаря тому, что именно пиазиноиндолоны были выделены хронологически раньше и, после обнаружения их биологической активности, интерес к этим соединениям перешел в органической химии из фундаментальной плоскости в практическую.

Наиболее ранний из обнаруженных нами примеров относится к 1947 году. [10] Джонсоном, Андрином и Холли было показано, что в основных условиях 2-индолкарбоксамид **20** претерпевает спонтанную циклизацию с выбросом метанола, в ходе которой образуются пиазиноиндолодионы **21**. Авторы отмечают, что хотя основной продукт является производным пиазиноиндола, наблюдается образование побочного продукта **22**, являющегося дикарбонильным производным пиридоиндола, образование которого обуславливается электронизбыточностью 3-положения исходного индола (Схема 7).

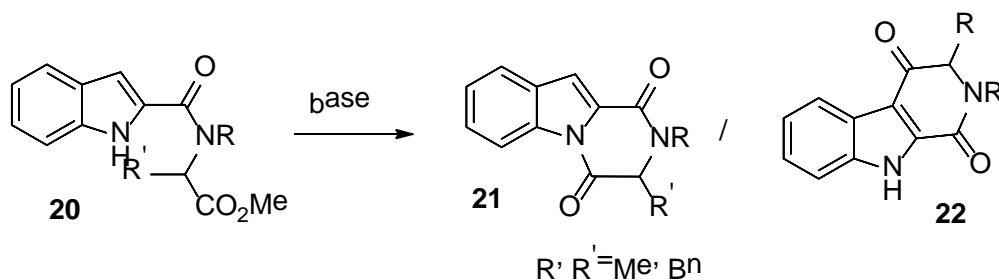


Схема 7. Самопроизвольная циклизация с образованием пиазино- и пиридоиндолонов.

В 2008 году получение сходных пиазиноиндолонов было показано на примере органокаталитических реакций. [11] В данном процессе применение цинхонидиниевой соли **24**, способной к образованию близкой ионной пары с индолом **23**, позволяло добиться селективного образования пиазиноиндола **25** в реакции михаэлевского присоединения. С высокими выходами авторам

удалось получить серию соответствующих дигидропиразиноиндолонов. При восстановлении пиразиноиндолонов алюмогидридом лития, авторы показывают неселективное восстановление обеих кетогрупп с образованием тетрагидропиразиноиндолонов (Схема 8).

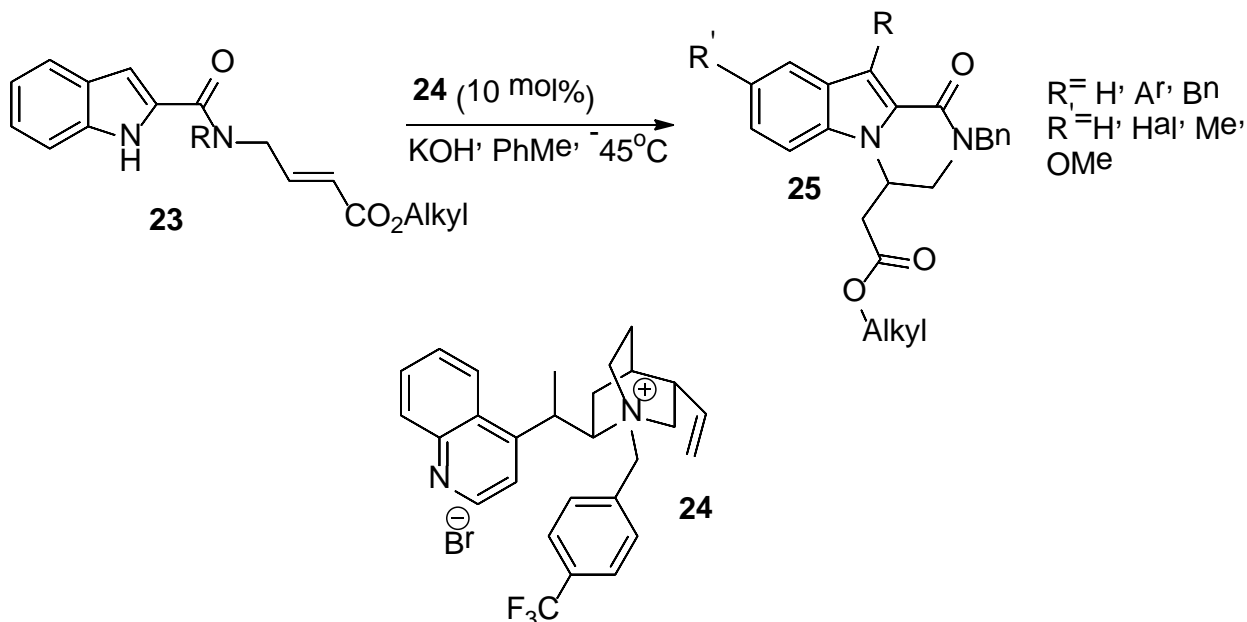


Схема 8. Органокаталитическое получение пиразиноиндолонов.

Еще один пример получения пиразиноиндолонов представлен в виде реакции, протекающей, фактически, самопроизвольно в достаточно мягких условиях. [12] Ацилированный Вос-защищенным аланином скатол **26** вступает в реакцию с бензальдегидами. Конденсация атома азота с альдегидной группой создает электрофильный центр, который при дальнейшем нагревании в гексафторизопропанол в микроволновом реакторе вступает в реакцию с вторым положением индола, что дает 1-арилпиразиноиндолон **27** (Схема 9). Неожиданно, но в условиях отсутствия микроволнового облучения, сопоставимых выходов удается достичь только при проведении реакции в течение 12 часов при той же температуре, тогда как добавление облучения сокращает время протекания реакции до 40 минут.

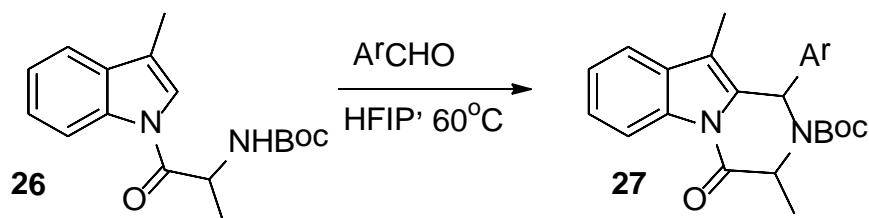


Схема 9. Получение пиразиноиндолонов в условиях микроволнового облучения.

Практически аналогичные результаты были достигнуты в 2018 году. [13] В данной работе была показана внутримолекулярная циклизация Пикте-Шпенглера на примере индола **28**, предварительно алкилированного азиридином **29**. В этом случае также наблюдается получение 1-арилтетрагидропиразиноиндолов **30**. Показано однореакторное получение, где вначале происходит алкилирование при депротонировании гидридом натрия, а затем под действием эфирата трехфтористого бора происходит циклизация (Схема 10).

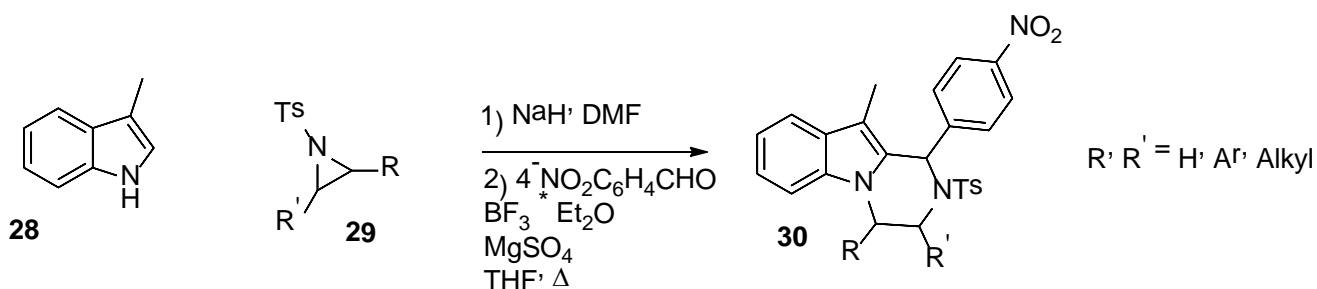


Схема 10. Получение 4-(4-нитрофенил)пиразиноиндолов.

Циклизация по Пикте-Шпенглеру в целом широко представлена в синтезе пиразиноиндолов, и отдельно можно отметить спектр работ, [14] объединенных получением, строго говоря, индолохиноксалинов, что обеспечивается наличием фенильной группы, связанной с атомом азота, вступающим в циклизацию с образованием пиразинового фрагмента. Для данных циклизаций характерна возможность применения большого количества различных кислот Льюиса и Бренстеда. В таком процессе индол **31** также конденсируется с карбонильным соединением и далее вступает в

реакцию с образованием полицикла **32**. Примечательно, что подобная циклизация, но с использованием не альдегидов, а арилметилкетонов и бензиламинов в окислительных условиях в присутствии элементарного йода протекает вполне эффективно (Схема 11).

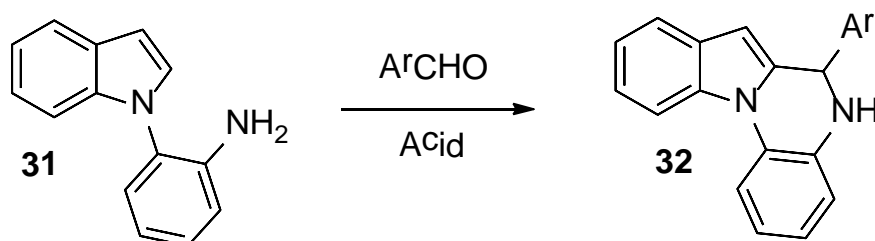


Схема 11. Получение индолохиназолинов по Пикте-Шпенглеру.

Циклизация с образованием пиазино[1,2-*a*]индолов **34** успешно проводится на основе 2-индолкарбальдегидов **33**. [15] В реакции *N*-алкинилиндолкарбальдегидов с аммиаком происходит конденсация, и при кипячении в метаноле получившихся иминов, происходит диагональная циклизация с образованием 3-замещенных пиазино[1,2-*a*]индолов. В случае применения не альдегидов, а соответствующих кетонв, заместитель также сохраняется в первом положении финального полицикла (Схема 12).

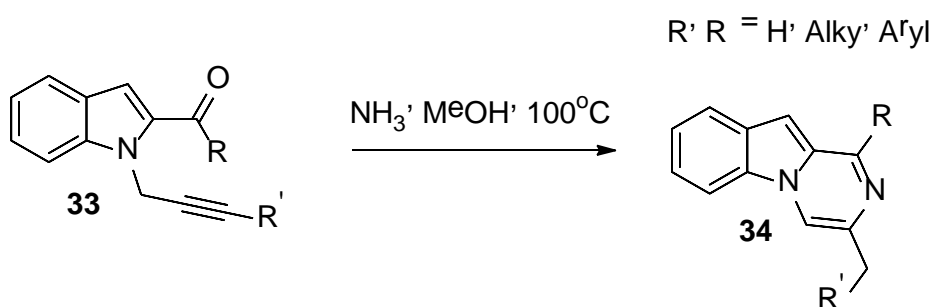


Схема 12. Получение пиазиноиндолов из 2-индолкарбонильных соединений.

Наконец, следует упомянуть реакции получения пиазино[2,3-*b*]индолов **37** с участием азиринов **36**. [16] Получение пиазиноиндолов таким образом происходит на базе производных изатина **35**. В качестве катализатора данного превращения успешно применяются соединения родия, превращение протекает с выделением азота как [3+3] циклоприсоединение. Такие реакции,

как было показано, обладают широкими возможностями для применения и нечувствительны к заместителям (Схема 13).

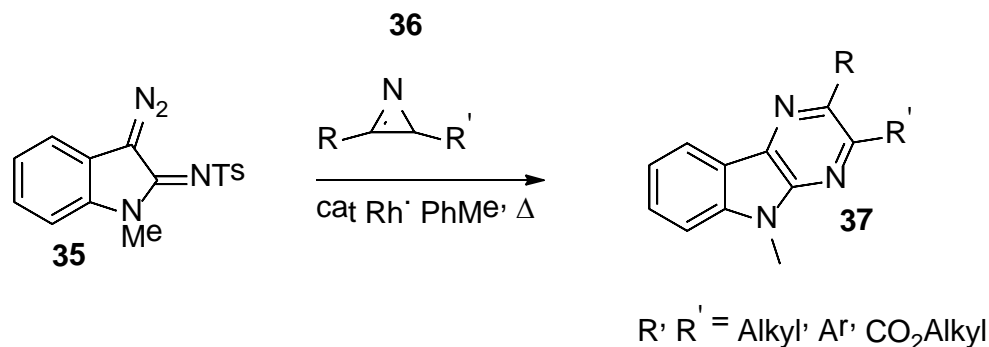


Схема 13. Получение пиразиноиндолов на основе производных изатина.

Пиразино[2,3-*b*]индолы получаемые таким образом могут демонстрировать интересные, в первую очередь, оптические свойства. Получаемый с использованием производных изатина пиразиноиндол **38** является удачным примером. [17] Данное соединение обладает не только способностью к флуоресценции, но и переключаемостью. Без применения блокирующих реагентов **38** испускает в оранжевой области спектра с квантовым выходом 27%. При добавлении кислоты и, соответственно, дезактивации диэтиламинового фрагмента, испускание смещается, наблюдается максимум испускания в синей области с квантовым выходом 13%. При использовании фторид-ионов для блокирования борсодержащей группы, соединение **38** испускает в зеленой области спектра с квантовым выходом 34%. Авторы предполагают, что описанное ими соединениеможет быть применено далее в качестве индикатора, в первую очередь, кислотно-основного (Рисунок 1).

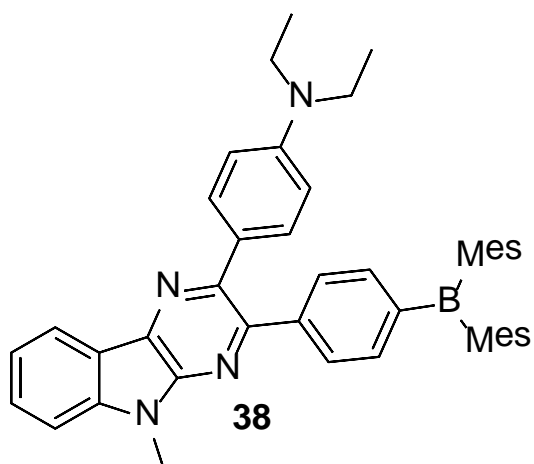


Рис. 1. Переключаемый флуоресцентный пиразиноиндол.

3. Биологическая активность пиразино[1,2-*a*]индолов

Как уже было отмечено, пиразино[1,2-*a*]индолы обладают значительным спектром различных типов биоактивности, что сохраняет к ним значительный интерес. Далее мы представляем ряд примеров этих соединений, раскрывая более подробно их возможное применение.

Первичным в области природных биоактивных соединений на основе таких пиразиноиндолов может считаться глиотоксин. Исходно данное соединение является фунготоксином, выделенным из грибов рода *Trichoderma*. Исходно «эволюционно предназначенный» для борьбы организма-продуцента с конкурентными грибами, глиотоксин представляет собой хороший фунгицид, благодаря чему успешно применяется в сельском хозяйстве. Кроме того, глиотоксин демонстрирует свойства иммунодепрессанта, что позволяет успешно использовать его в медицине. [18] Биосинтез глиотоксина происходит на базе двух аминокислот – фенилаланина и треонина, и представлен на схеме 15. Первоначально происходит циклизация фенилаланина **39** и серина **40** с последующим окислением в дикетопиперазин **41**. Последующая ферментативная циклизация с предварительным сульфидированием этого пиперазина приводит к глиотоксину **42**.

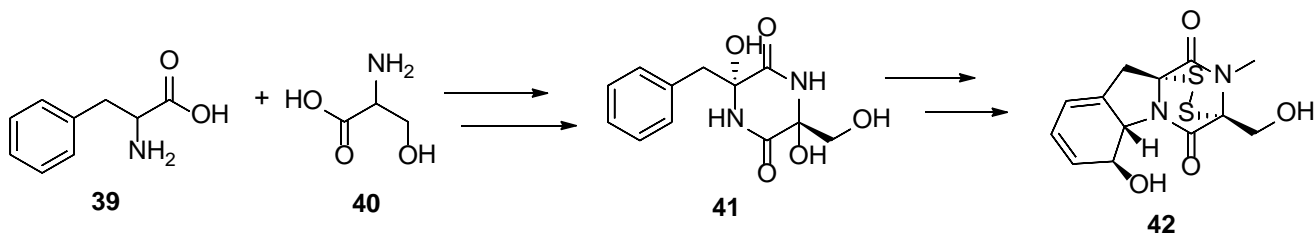


Схема 14. Биосинтез глиотоксина.

Глиотоксин является источником вдохновения для целенаправленного синтеза биоактивных соединений на базе пиразиноиндолов. Так, например, в работе группы Вигушина были предприняты целенаправленные попытки по снижению цитотоксичности глиотоксина. На базе 2-инолкарбоновой кислоты был осуществлен синтез двух типов карбонильных соединений, которые не только показали активность против линий раковых клеток *in vitro*, но и, на так называемых «голых мышах» показали достаточно низкую цитотоксичность для начала подготовки к доклиническим испытаниям. [19] По сообщению авторов, кислота **43** превращалась в дикетон **45** или амид глицина **44**. Дальнейшая циклизация амида или введение бензилдисульфидной группы в **45** приводит к продуктам **46** и **47** (Схема 16).

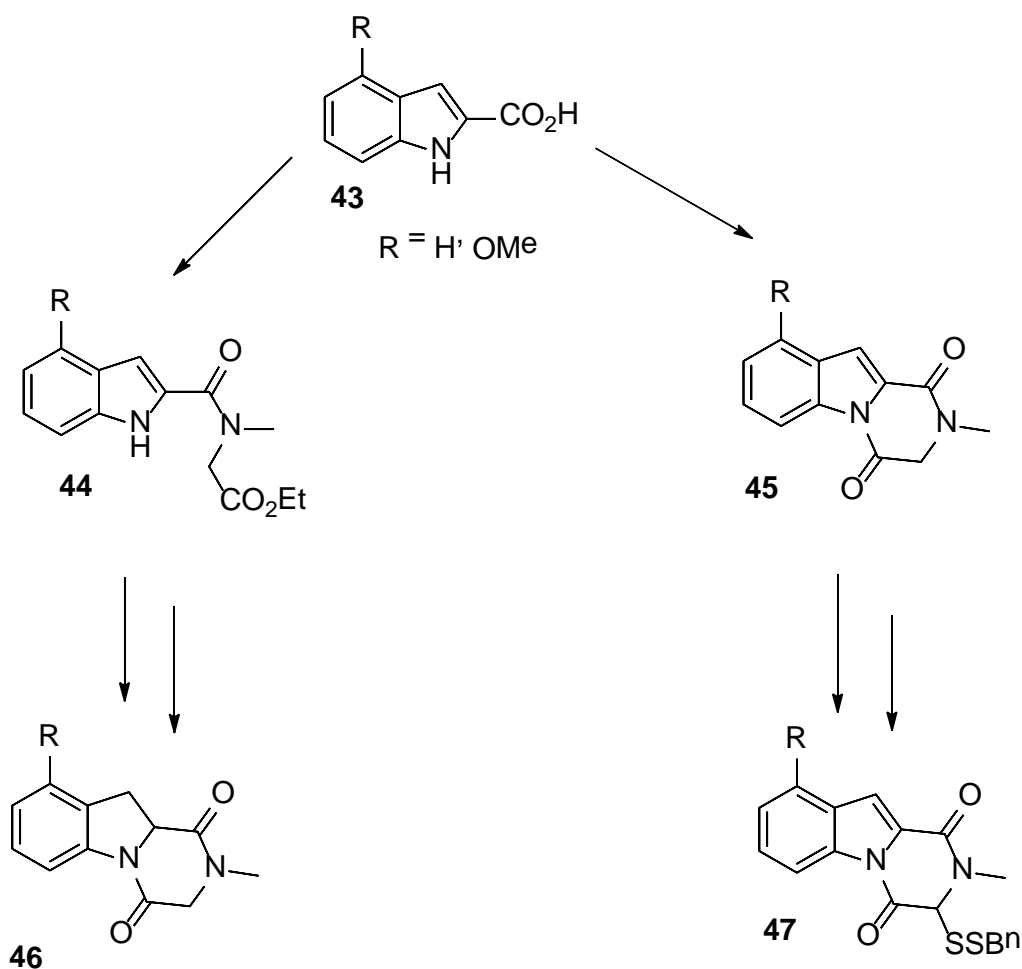


Схема 15. Получение аналогов глиотоксина из 2-индолкарбоновой кислоты.

Другой пример успешного получения биоактивных соединений на основе кетопроизводных пиразиноиндолов был также показан на основе амидов 2-индолкарбоновой кислоты. [20] Простым кипячением амидов **48** с ПТСК в толуоле были получены псевдоароматические пиразиноиндолы **49**, демонстрирующие не только противораковую активность, но также проявляющие свойства антиоксидантов, и способность к ингибированию сериан-треониновых протеинкиназ, что, в перспективе, позволяет предположить возможную антибактериальную активность полученных соединений (Схема 17).



Схема 16. Получение пиразиноиндолонов циклизацией гидроксиамидов.

Описанные [12] 1-арил-4-пиразиноиндолоны были успешно протестированы на антибактериальную активность и показали биологическую активность. [21] Не изменяя химическую часть работы, авторы протестировали получаемые гетероциклические кетоны на активность против различных бактерий, среди которых встречающиеся на практике патогенные штаммы, относящиеся как к грамположительным, так и к грамотрицательным бактериям. Авторы подчеркивают, что лабораторным испытаниям предшествовало компьютерное моделирование, результаты которого и были основанием полагать подтвердившуюся в испытаниях активность.

Антибактериальную активность при сравнительно низкой цитотоксичности демонстрируют не только карбонильные производные пиразиноиндолов с расположением кетогруппы на пиразиновом фрагменте, но также и хиноны, которые могут быть получены из этил 4,7-диметоксииндол-2-карбоксилата **50**. Были показаны трансформации таких соединений в два типа (**51** и **52**) хинонов с каркасом пиразиноиндола, которые в лабораторных испытаниях показывают низкую цитотоксичность при высокой антибактериальной активности (Схема 18). [22]

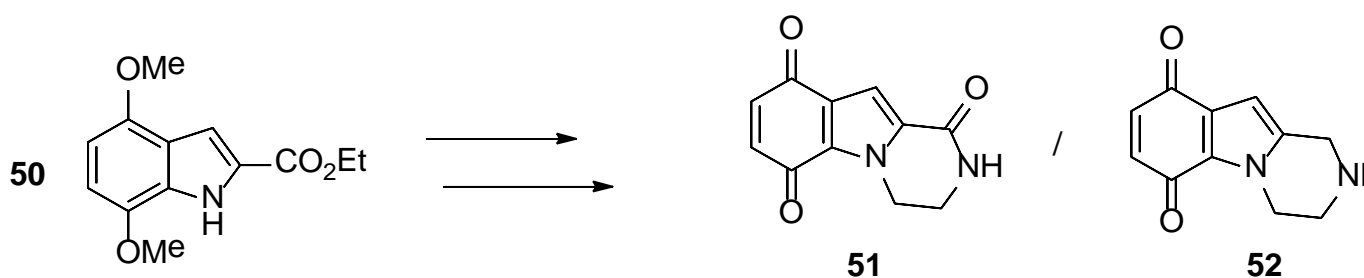


Схема 17. Получение биоактивных хинонов

Наконец, пиазиноиндолы могут быть успешно применены в области биохимии нервной системы. Было показано, что производные 3-метоксииндолы **53-58** демонстрируют высокую афинность к серотониновым рецепторам (Схема 19). Это означает не только возможность разработки различных средств, изменяющих состояние сознания, на базе таких соединений, но и, в первую очередь, возможность применения этих молекул в моделировании нервной деятельности, в которой серотониновая система играет крайне важную роль, а также, возможно, в терапии депрессий, что, в последние годы, набирает актуальность. [1]

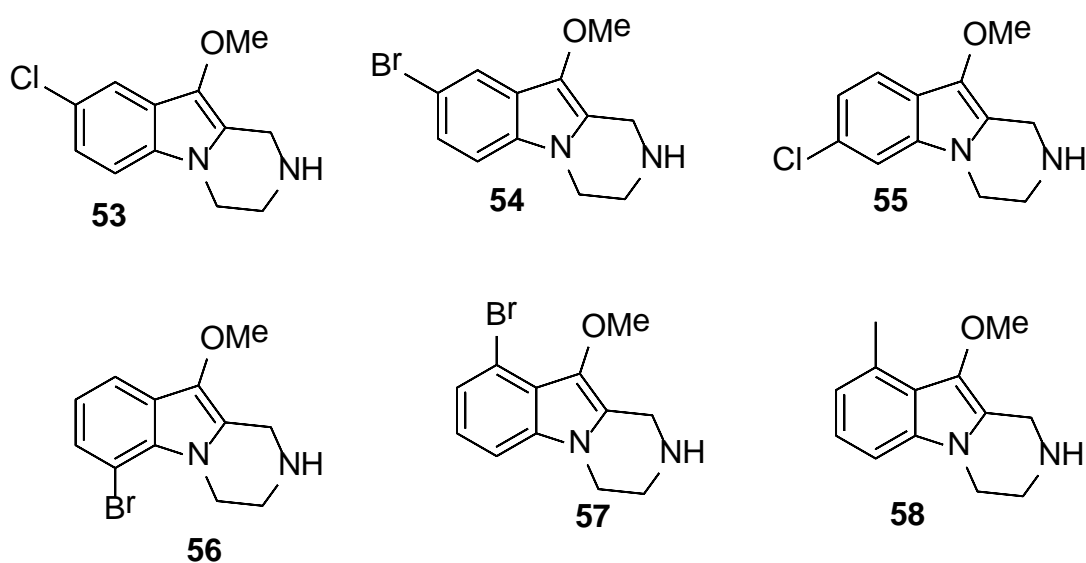


Схема 18. Пиазиноиндолы, демонстрирующие афинность к серотониновым рецепторам ЦНС.

Таким образом, в современной химической литературе хорошо представлена не только химия индолов и полициклов на их основе вообще, но и пиазиноиндолов в частности. Данные соединения являются важной группой полигетероциклических соединений, и в особенности пиазино[1,2-а]индолы продолжают демонстрироваться как соединения с потенциально огромным влиянием на медицинскую химию. Синтетическая химия индолов и пиазиноиндолов на сегодняшний день активно развивается, вновь синтезированные соединения успешно демонстрируют не только

биологическую активность, но и интересные оптические свойства. Тем не менее, в литературе представлено сравнительно небольшое число синтезов, в которых было бы представлено получение полигетероциклических соединений в ходе дивергентного синтеза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первой задачей данной работы было получение *N*-пропаргил-2-индолкарбонитрилов. Оно было осуществлено в ходе восьмистадийного последовательного процесса. Из анилинов **1**, посредством диазотирования с последующим восстановлением дихлоридом олова, были получены соответствующие фенилгидразины **2**. Фенилгидразины вводились в реакцию с этилпируватом, приводящую к образованию гидразонов **3**, пригодных для реакции Фишера. Циклизация в этил индол-2-карбоксилаты **4** проходит достаточно эффективно при использовании *para*-толуолсульфокислоты в толуоле, причем при отсутствии воды в этой смеси, осмоление реакционной массы сводилось к минимуму. Далее последовательно производился гидролиз сложного эфира **4** водным раствором гидроксида натрия, получение амида **6** из 2-индолкарбоновой кислоты **5** посредством реакции с тионилхлоридом и затем водным раствором аммиака, дегидратация амида **6** до нитрила **7** реакцией с оксихлоридом фосфора при умеренном нагревании и пропаргилирование (Схема 1). Наличие нитрильной группы с ее значительным электронакцепторным эффектом позволяет проводить пропаргилирование без использования таких сильных оснований как гидрид натрия и ограничиться применением карбоната калия в ДМФА. При этом пропаргилирование протекает практически без образования побочных продуктов с выходом более 85%. Стоит отметить, что суммарный выход восьмистадийного процесса в 8-15% на исходный анилин позволяет получать *N*-пропаргил-2-индолкарбонитрилы **8a-d** в граммовых количествах, причем продукты промежуточных стадий, при аккуратном их проведении, не требуют дополнительной очистки и являются кристаллическими соединениями. Таким образом, введение продукта предыдущей стадии в следующую возможно после простого фильтрования и промывки осадка, или перекристаллизации. На весь процесс хроматографическая очистка может быть применена всего единожды, – после получения индол-2-карбонитрила **7**.

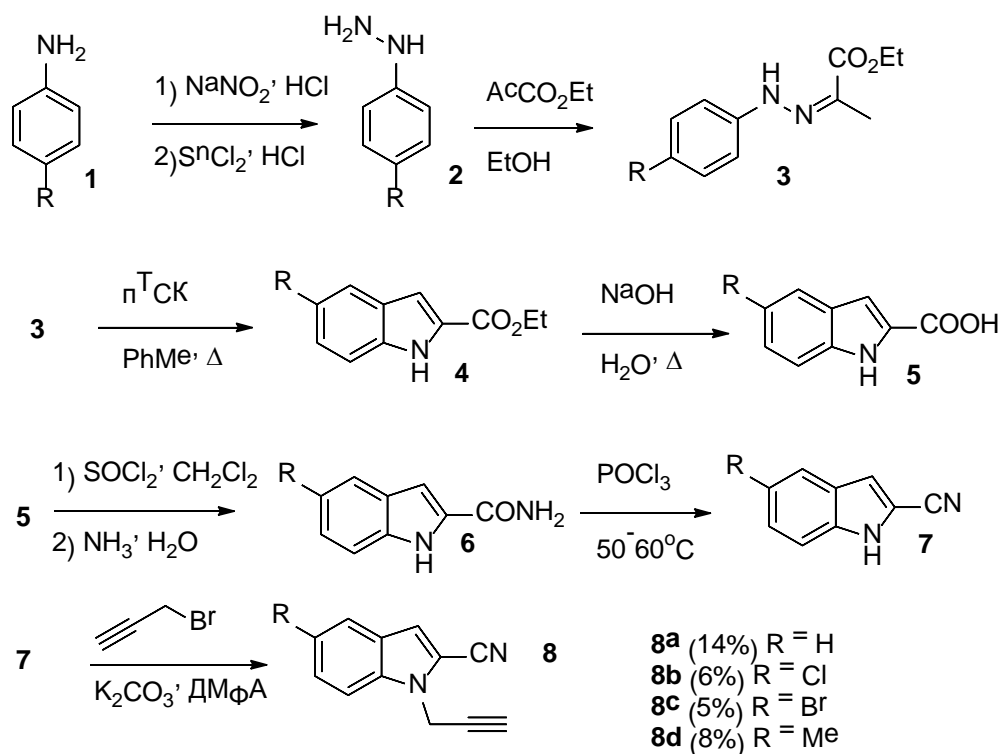


Схема 1. Получение индол-2-карбонитрилов.

После наработки *N*-пропаргил-2-индолкарбонитрилов, использованных нами как исходные соединения, мы приступили к поиску условий их взаимодействия с азотистыми нуклеофилами. В качестве модельного нуклеофила нами был выбран анилин. Поскольку ожидаемая реакция требует первоначального присоединения нуклеофила по нитрильной группе с образованием амидина, мы осуществили поиск по базам данных тех реакций, где происходит образование амидинов из нитрилов. В частности, были предприняты попытки проведения реакций в присутствии карбоната калия в ДМСО и ДМФА, применялся катализ моноидом меди для смеси нитрила с ацетанилидом, предприняты попытки активации нитрильной группы соединениями кальция, в качестве оснований применялся также диазациклоундецен. В конечном итоге, большинство методов оказались абсолютно неэффективны, попросту не давая реакции даже в жестких условиях, и единственным успешным вариантом стала реакция при участии гексаметилдисилазида натрия, NaHMDS. В этом случае нами было показано образование двух продуктов **9a** и **10a** с суммарным выходом 66% в

соотношении 1:10, причем преобладающим был продукт гидроаминирования алкина. В ходе оптимизации данной реакции нами было показано, что селективного образования продукта циклизации по нитрильному фрагменту достичь не удастся, однако при проведении реакции при отрицательных температурах наблюдается селективное образование продуктов гидроаминирования. Использование не NaHMDS, а аналогичных калиевых и литиевых солей приводит к аналогичным продуктам с очень близкими выходами. Особо следует подчеркнуть, что реакция гидроаминирования в конечном итоге была успешно проведена в присутствии каталитических, а не эквимолярных количеств основания (Схема 2, табл.1).

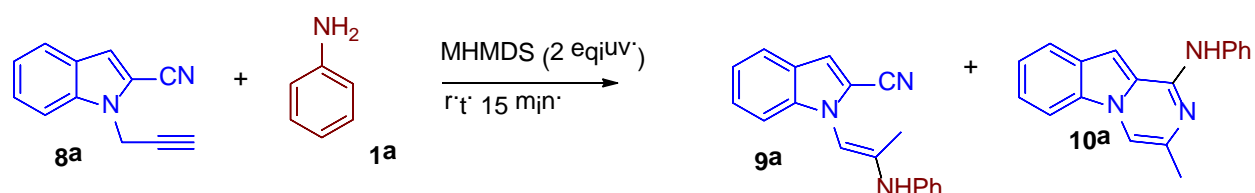


Схема 2. Модельная реакция нуклеофильного присоединения.

№	Условия	Выход	Выход
	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, rt, 30 min	50	6
2	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, кипячение, 30 min	50	15
3	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, 0°C, 4 ч	65	2
4	LiHMDS (2 экв.), ТГФ, -15°C, 24 ч	77	0
5	LiHMDS (0.2 экв.), ТГФ, -15°C, 24 ч	77	0
6	MeOH (2 экв.), LiHMDS (2.5 экв.), ТГФ, кипячение, 6 ч	35	55
7	1) MeOH (2 экв.), LiHMDS (2.5 экв.), ТГФ, кипячение, 5 min 2) PhNH ₂ (2.5 экв.), кипячение, 6 ч	0	82
8	Без основания, кипячение в ДМФА, ТГФ или без растворителя	0	0

Табл. 1. Оптимизация условий реакции.

Имея метод каталитического получения продуктов гидроаминирования алкина, нами была синтезирована серия продуктов гидроаминирования **9b-j**, причем в ходе работы было показано, что *N*-кислотные гетероциклы, такие как индолы, также могут вступать в данную реакцию с образованием соответствующих продуктов. Ранее были показаны подобные реакции на примере различных 2-замещенных пропаргилированных индолов под действием *трет*-бутоксиды калия, однако до этого момента подобные синтезы носили фрагментарный характер (Схема 3).

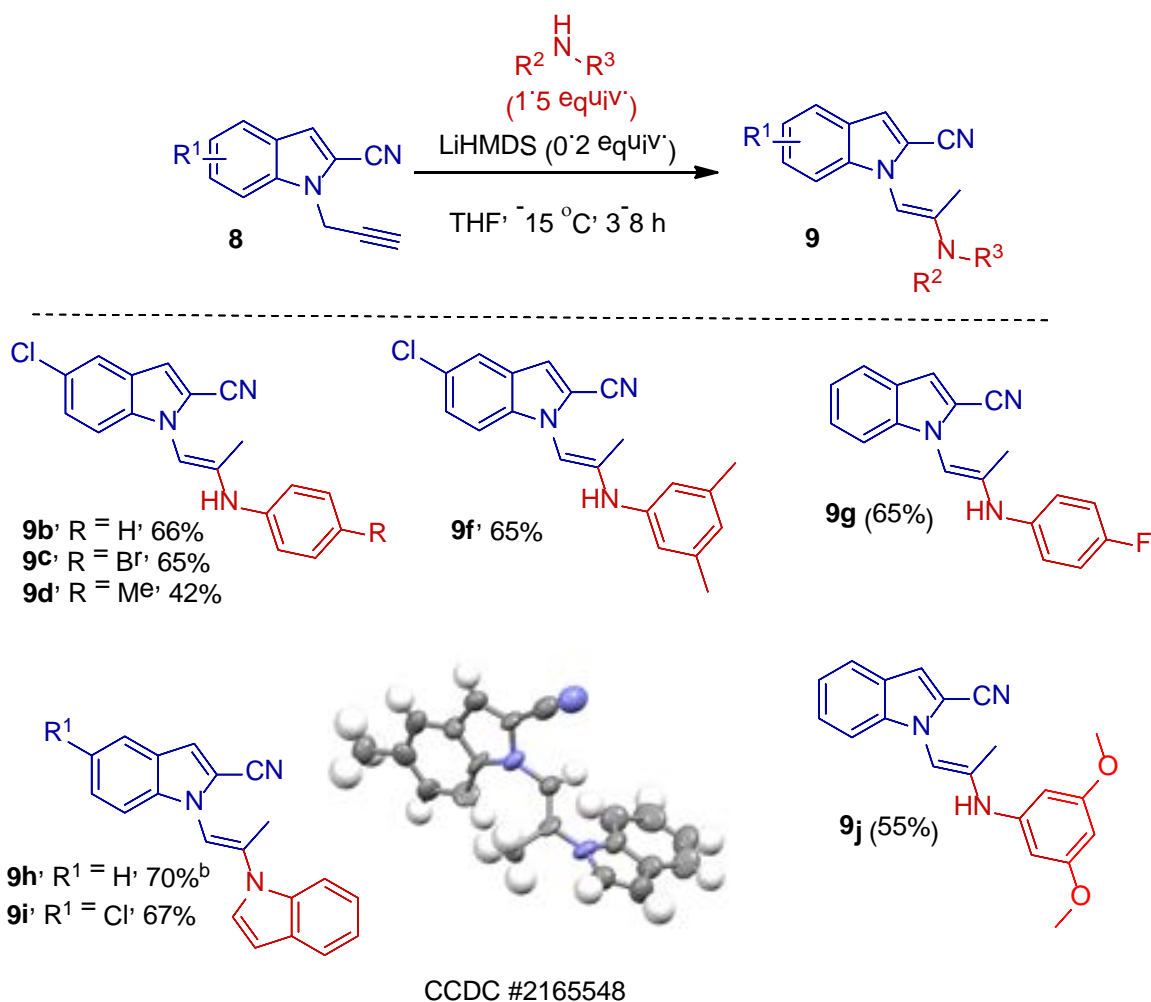


Схема 3. Полученные продукты гидроаминирования.

Нами было замечено, что добавление метанола в реакционную смесь позволяет изменить соотношение продуктов в пользу преобладания

циклического производного (Таблица 1, №6). Недавно была опубликована работа, в которой происходило нуклеофильное замещение метоксигруппы в пиридинах на амины.[23] Важно, что данное превращение протекало под действием KHMDS. Учитывая то, что ранее был описан эффективный метод циклизации с использованием спиртов, мы предположили, что при добавлении метанола образуются 1-алкоксипиразиноиндолы, после чего метокси-группа нуклеофильно замещается *N*-нуклеофилом. Действительно, было обнаружено, что *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилы могут быть легко превращены в 1-метоксипиразиноиндолы под действием метанола и LiHMDS. В свою очередь, нагревание 1-метоксипиразиноиндола в растворе LiHMDS в ТГФ с анилином, давало целевые 1-аминопиразиноиндолы **10** с высокими выходами. Подтвердив возможность двухстадийного получения целевых гетероциклов, в ходе оптимизации данной методики нами было показано, что применение LiHMDS в синтезе метоксипроизводных позволяет добиться их полного образования в течение всего 5-10 минут при кипячении. Далее, был разработан однореакторный процесс, в ходе которого к исходному индолу прибавляется порция основания и метанол, а затем азотистый нуклеофил в смеси с дополнительной порцией основания. В ходе такого процесса происходит селективное образование целевых продуктов **10b-k**, где основным побочным процессом является возможный гидролиз, которого легко избежать при аккуратном использовании инертной атмосферы и абсолютных растворителей. В случае такого однореакторного процесса, помимо анилинов нами также было показано применение *N*-гетероциклов в качестве нуклеофилов (Схема 4).

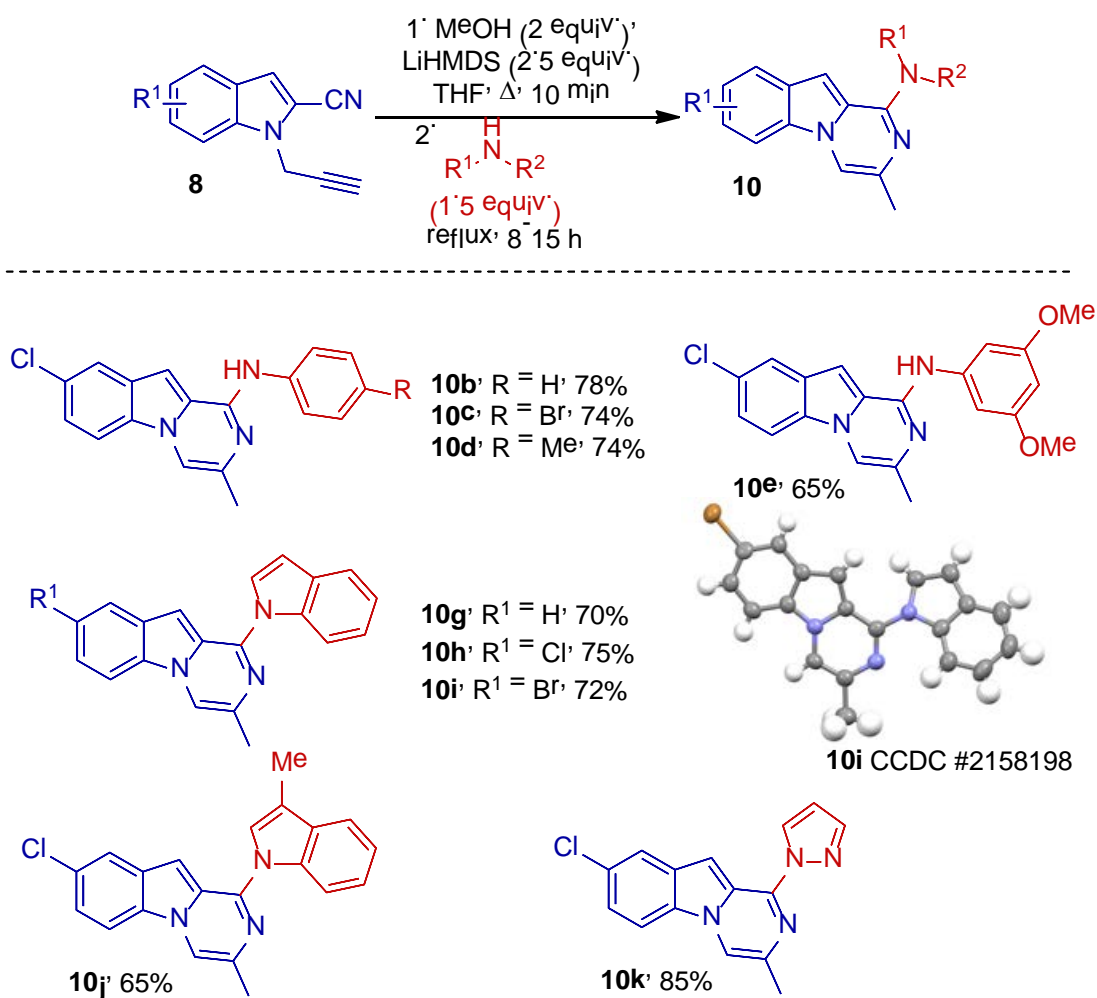


Схема 4. Полученные продукты циклизации с участием метанола.

Продукты гидроаминирования, где на атоме азота остается свободный атом водорода, представляли интерес с точки зрения введения их в дальнейшую циклизацию. Нами было показано, что при нагревании продуктов гидроаминирования **9** с раствором LiHMDS в ТГФ в течение 5-10 часов происходит циклизация енаминов в изомерные продуктам присоединения-циклизации по нитрильной группе циклические имины **11**. Зная, что при отрицательных температурах происходит селективное образование продуктов гидроаминирования, мы успешно провели однореакторный процесс, в ходе которого при выдерживании реакционной смеси в течение 3 ч. при -15°C , а затем длительном кипячении происходит образование циклических иминов **11a-e** с умеренными выходами (Схема 5).

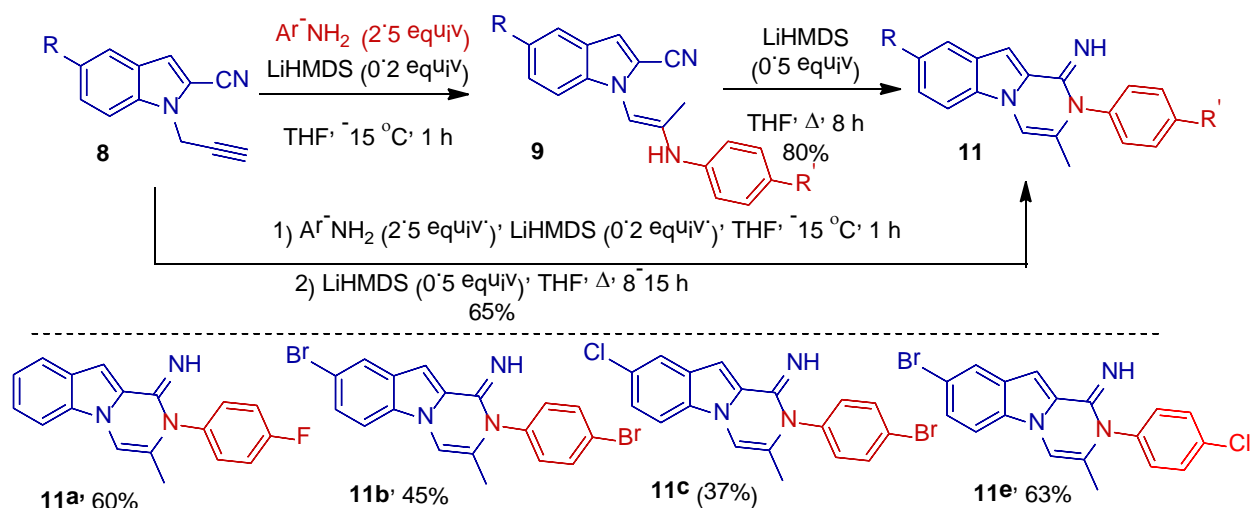


Схема 5. Полученные циклические имины.

Таким образом, из *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов, под действием солей HMDS была показана возможность одnoreакторного получения трех различных типов продуктов при незначительном варьировании условий проведения реакции. Данные продукты демонстрируют люминесцентные свойства, для характеристики которых были зарегистрированы спектры поглощения и эмиссии. Эти свойства полученных веществ в последующем их исследовании расширяют спектр возможных их применений, что суммарно повышает актуальность описанных нами реакций.

Предполагаемые нами механизмы представлены ниже. Самым простым вариантом является реакция гидроаминирования *N*-аллен-2-индолкарбонитрила **8**. В этом случае анион, сгенерированный из соответствующего азотистого соединения, напрямую атакует центральный атом алленового фрагмента с образованием карбаниона, протонирование которого приводит к продукту **9**. Следует отметить, что образуется единственный изомер, строение которого подтверждено данными РСА.

Механизм образования циклических иминов **11** включает в себя формирование енамина **9** по механизму выше. При депротонировании такого енамина, происходит изомеризация в имин и поворот вокруг связи приводит к благоприятной для циклизации конфигурации. В этом случае происходит

нуклеофильная атака на атом углерода нитрильного фрагмента с последующим протонированием продукта.

Циклизация по нитрильному фрагменту происходит через нуклеофильную атаку на нитрильную группу. Имидат, образованный при нуклеофильном присоединении метанола к нитрильной группе, депротонируется и нуклеофильно присоединяется к центральному атому алленового фрагмента, образуя продукт **10** (Схема 6).

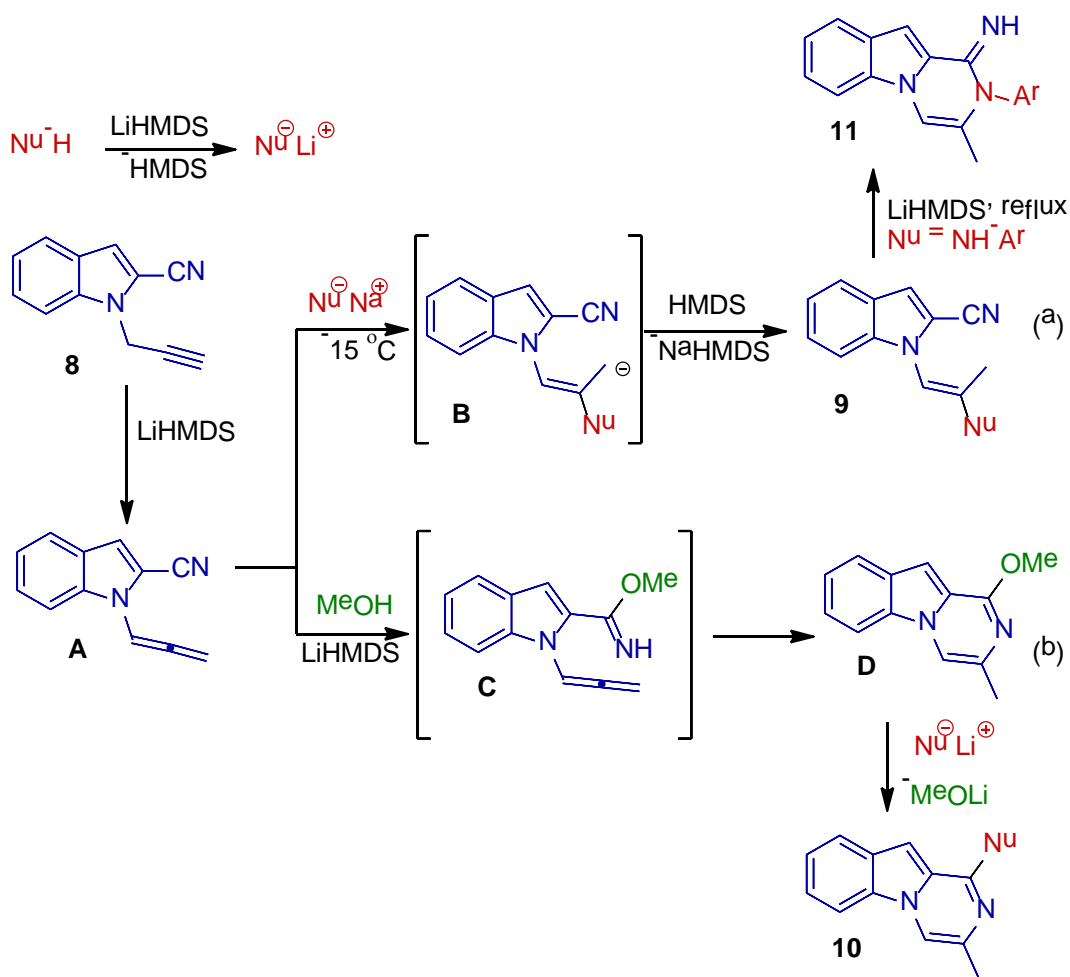


Схема 6. Предполагаемый механизм реакции.

Следует отметить, что, хотя продукты циклизации по нитрильному фрагменту очень хорошо различимы по ЯМР-спектру, благодаря синглету, соответствующему либо алкеновому, либо 4-пиазиноиндольному протону, который для продуктов гидроаминирования располагается в значительно более слабом поле (приблизительно 8.2 м.д. против приблизительно 7.3 м.д. у

циклического продукта), различие по протонному ЯМР-спектру циклических иминов и продуктов циклизации по нитрильной группе представляет существенную проблему. Однако их характерным отличием является хроматографическая подвижность. Данная особенность в значительной степени упростила практическое определение состава продуктов с помощью ТСХ. Соединения **9** обладают весьма низкой подвижностью ($R_f = 0.2-0.4$ 100% ЭА) и показывают интенсивное светло-голубое свечение, соединения **10** помимо интенсивно-желтого цвета показывают выраженную зеленую флуоресценцию под УФ-лампой, обладая весьма высокой подвижностью, ($R_f = 0.7-0.8$ ЭА:Г₆ = 1:5) а соединения **11**, демонстрируя подвижность, крайне близкую к продуктам **10**, на ТСХ проявляют себя в виде светло-голубых практически белых пятен. Как показали исследования оптических свойств, проводимые в рамках подготовки публикации, включающей описанные выше результаты, область испускания продуктов **10** находится в области приблизительно 500 нм, тогда как продукты **9** и **11** испускают в области 430-470 нм и демонстрируют более голубое свечение. Как было показано, квантовые выходы составляют порядка 10-15% для большинства продуктов. При этом Стоксов сдвиг между максимумами испускания и поглощения, как было установлено, составляет, для различных соединений, 6400-9000 см⁻¹. Однозначной зависимости между квантовым выходом и структурой установлено не было.

Продолжая рассматривать спектральные характеристики полученных соединений, следует упомянуть ЯМР и ИК-спектроскопию. В случае ИК-спектров продуктов **9**, наблюдается характеристическая полоса поглощения нитрильной группы в районе 2200 см⁻¹, но в целом, ИК-спектры для циклических продуктов сходны между собой в значительной степени.

ЯМР-спектры для трех полученных групп соединений также сходны. Ниже они будут рассмотрены по группам. На Рис. 1 приведен протонный спектр соединения **9a** Особое внимание во всех спектрах следует обратить на три

сигнала: сигнал метильной группы, наиболее слабопольный сигнал в ароматической области и сигнал протона, входящего, при наличии, в NH-группу. В случае продуктов гидроаминирования метильная группа формирует синглет с химическим сдвигом 1.7-1.8 м.д. В слабом поле относительно прочих сигналов в ароматической области, дублет с химическим сдвигом приблизительно 7.9 м.д.

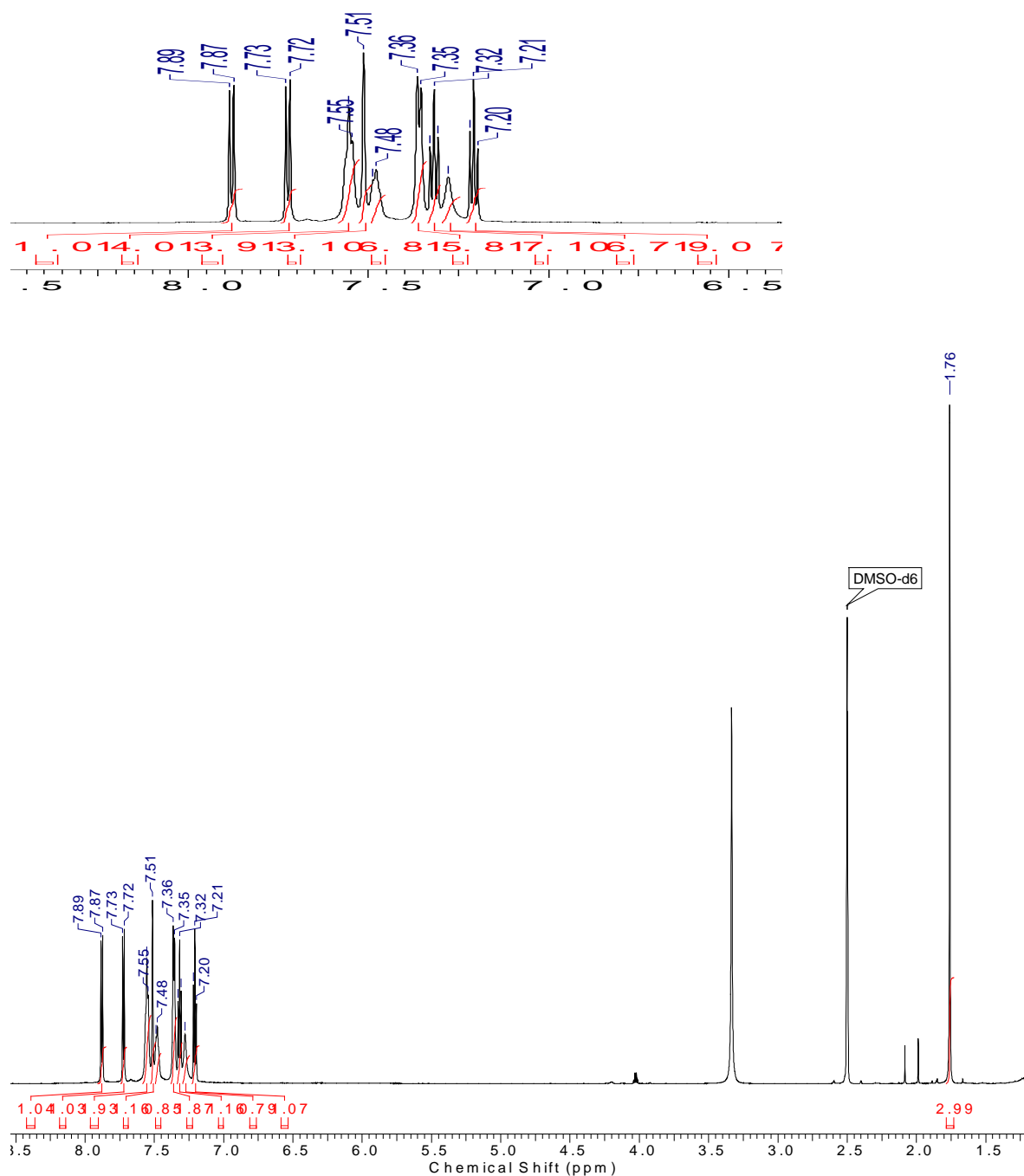


Рис. 1. ЯМР-спектр ^1H для соединения **9a**.

В серии **9** четвертичный атом углерода нитрильной группы может быть легко обнаружен с химическим сдвигом 99-101 м.д. Четвертичная природа данного атома очевидна из интенсивности пика, что, с учетом отсутствия в данной области иных подобных сигналов позволяет однозначно показать сохранение нитрильной группы даже без данных РСА (Рис. 3). Также, характеричен пик, соответствующий метильной группе с химическим сдвигом 16-18 м.д. В случае большинства соединений серии **9** он является единственным пиком в алифатической области. Остальные пики в углеродном спектре продуктов значительно менее характерны и малопригодны для однозначного установления структуры.

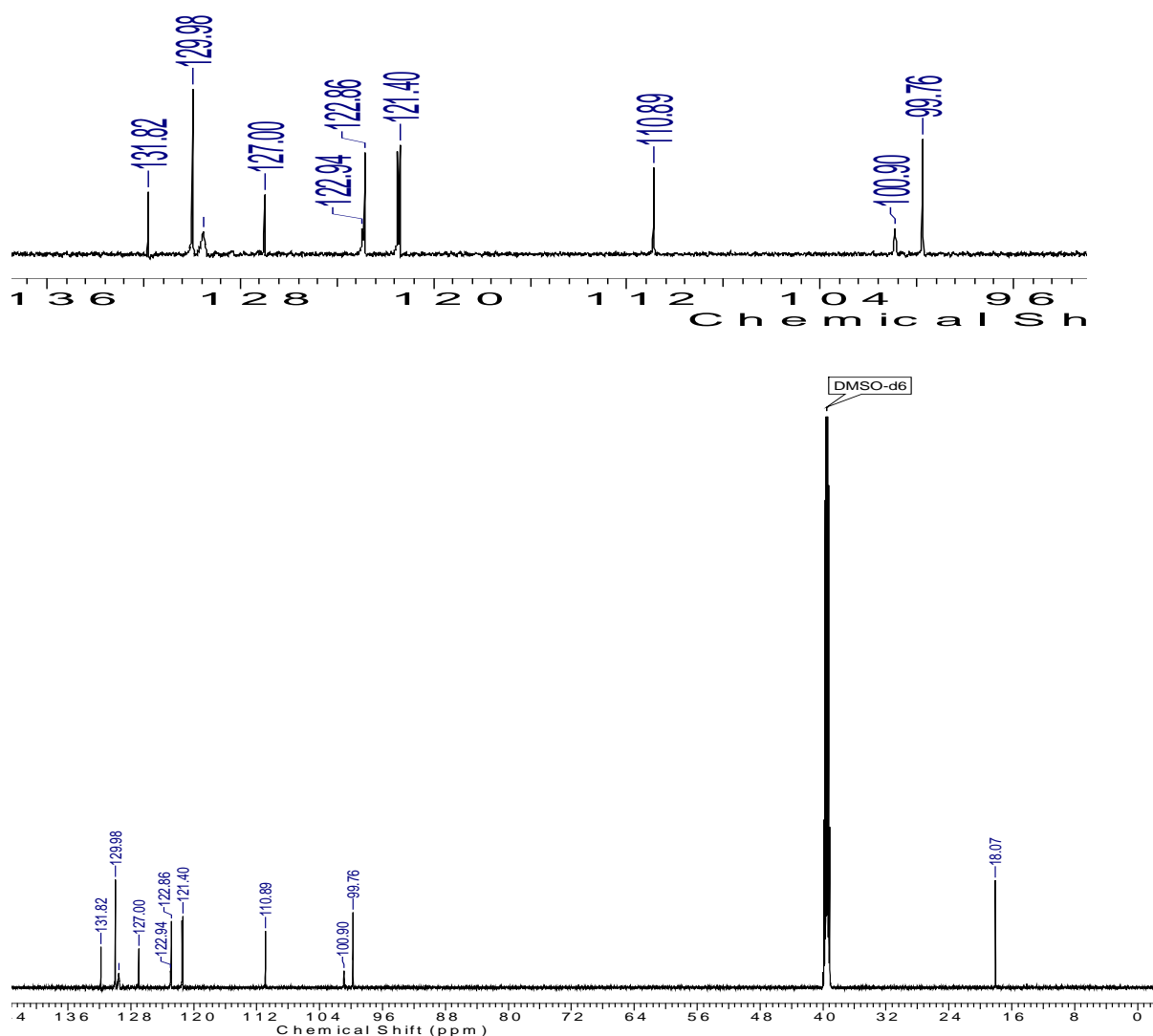
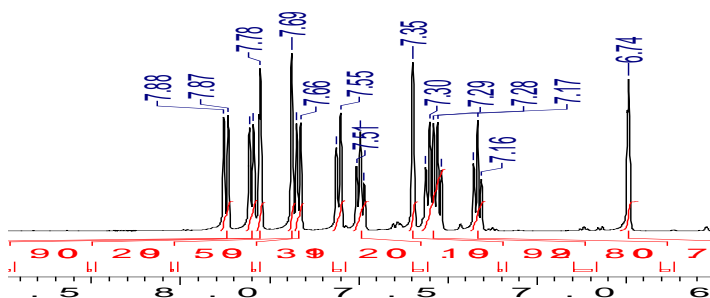


Рис. 2. ЯМР ^{13}C -спектр продукта **9a**.

Следует отметить, что для продуктов гидроаминирования весьма редко наблюдается проявление в спектре ^1H протона, связанного с атомом азота. В этом случае формируется уширенный синглет с химическим сдвигом около 9.2 м.д. Редкое проявление протона, связанного с атомом азота в продуктах **9** может свидетельствовать о активности имин-енаминового таутомерного перехода, чем объясняется, также, сравнительная легкость превращения продуктов **9** в продукты **11**, поскольку превращение енамина в имин требуется для поворота вокруг связи, в свою очередь необходимого для стерической возможности циклизации.

Для продуктов гидроаминирования, где в качестве нуклеофила использовался индол, наблюдается смещение метильной группы в более слабopольную область спектра. В случае продуктов гидроаминирования, смещение синглета, соответствующего метильной группы приводит к химическому сдвигу в районе 2.1 м.д., тогда как в остальной области спектра значимых отличий от прочих продуктов гидроаминирования не наблюдается (Рис. 2).



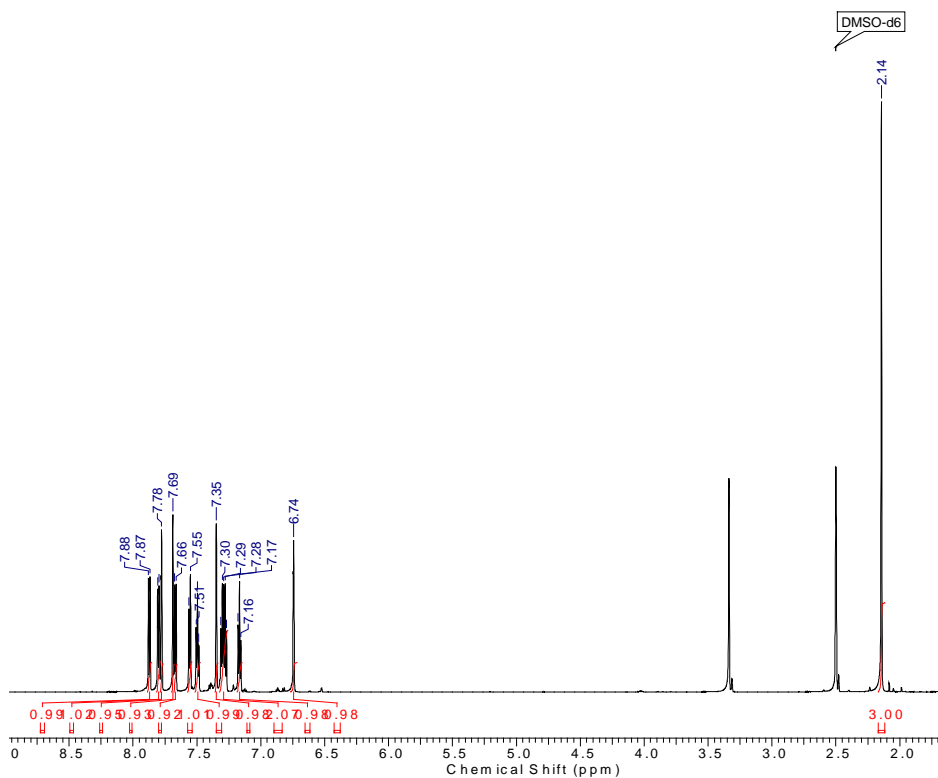
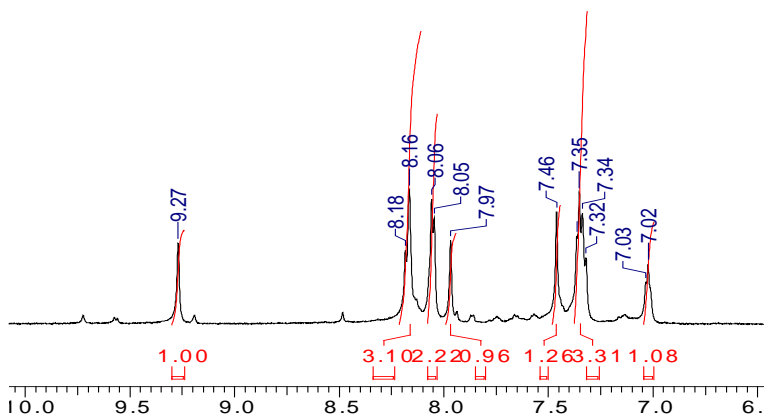


Рис. 3. ЯМР ^1H -спектр продукта **9h**.

Рассмотрим ЯМР-спектры продуктов серии 10 на примере протонного и углеродного спектров соединения **10a**. Здесь мы наблюдаем синглет, соответствующий метильной группе, с химическим сдвигом 2.3 м.д. В данной серии практически во всех спектрах наблюдается проявление пика протона аминокруппы. Типично для него иметь химический сдвиг 9.2-9.4 м.д. (Рис. 4). В наиболее слабopольной части ароматической области наблюдается пик с химическим сдвигом около 8.2 м.д.



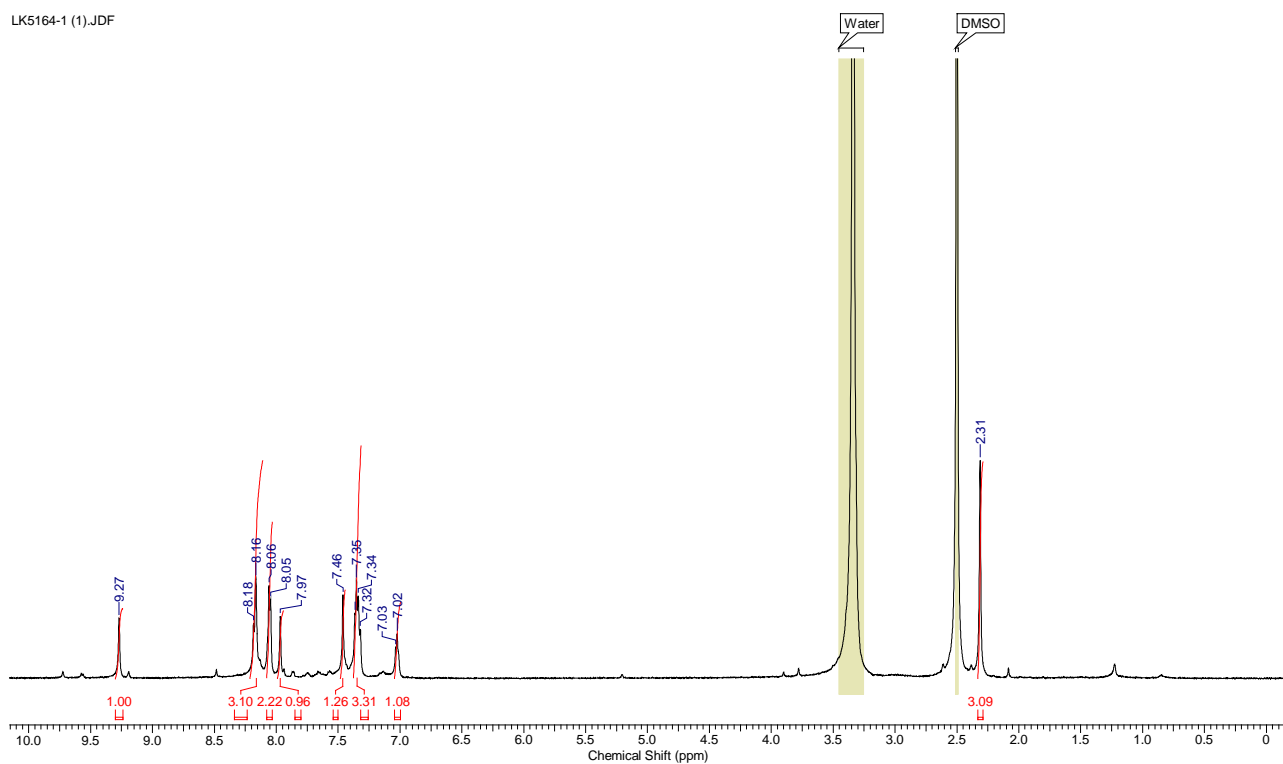
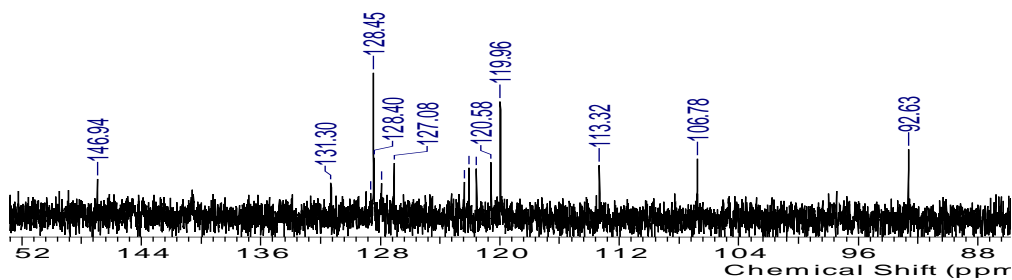


Рис. 4. ЯМР ^1H -спектр соединения **10a**.

В углеродном спектре соединений **10** наблюдается единственный характерный атом углерода, соответствующий метильной группе пиразинового фрагмента. Его химический сдвиг составляет около 20 м.д. Остальные сигналы в углеродном спектре продуктов **10** малохарактеристичны (Рис.).



LK5164-2 (1).jdf

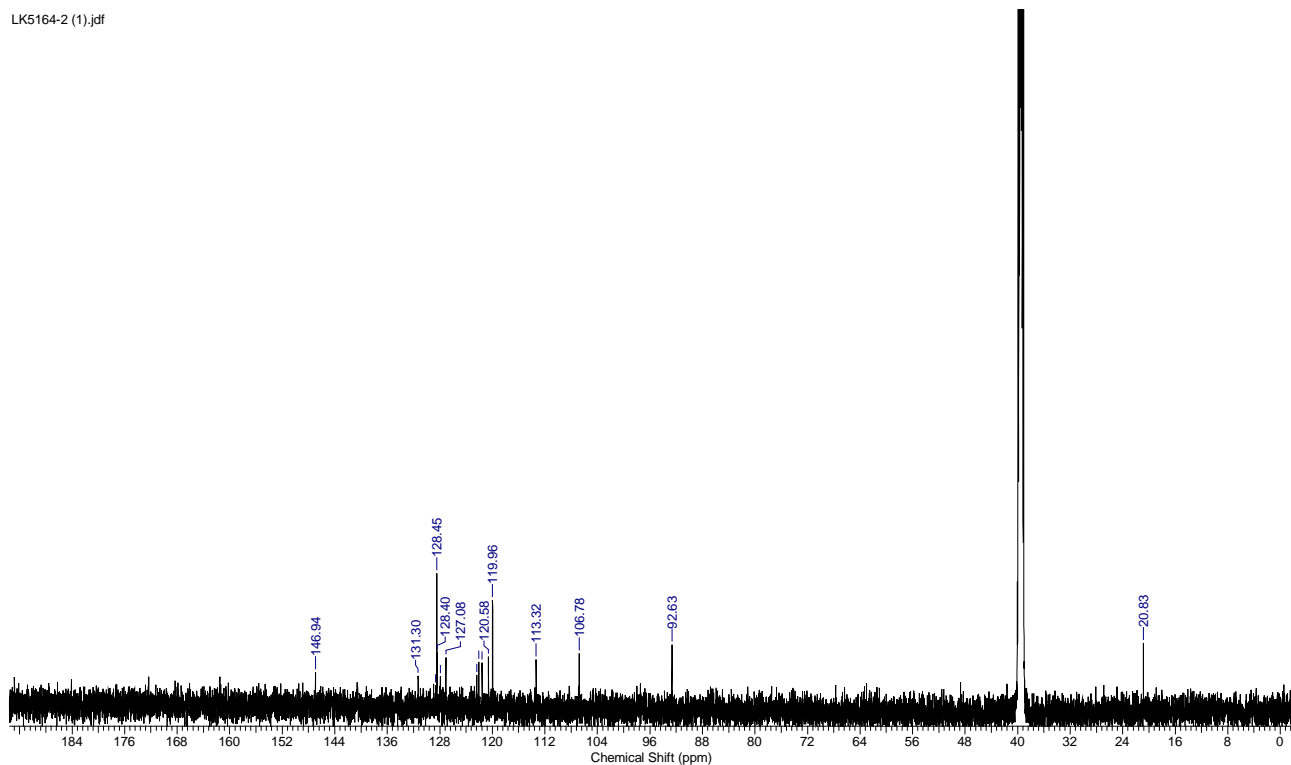


Рис. 5. ЯМР ^{13}C -спектр соединения **10a**.

Отмеченное выше для соединений **9** смещение сигналов в слабopольную область при сравнении анилинового и индольного заместиелей наблюдается в меньшей степени для продуктов серии **10**. Для соединения **10h** и прочих 1-(1-индолил)пиразиноиндолов наблюдается синглет метильной группы при 2.45-2.49 м.д., то есть сигнал практически полностью сливается с сигналом ДМСО (Рис. 5).

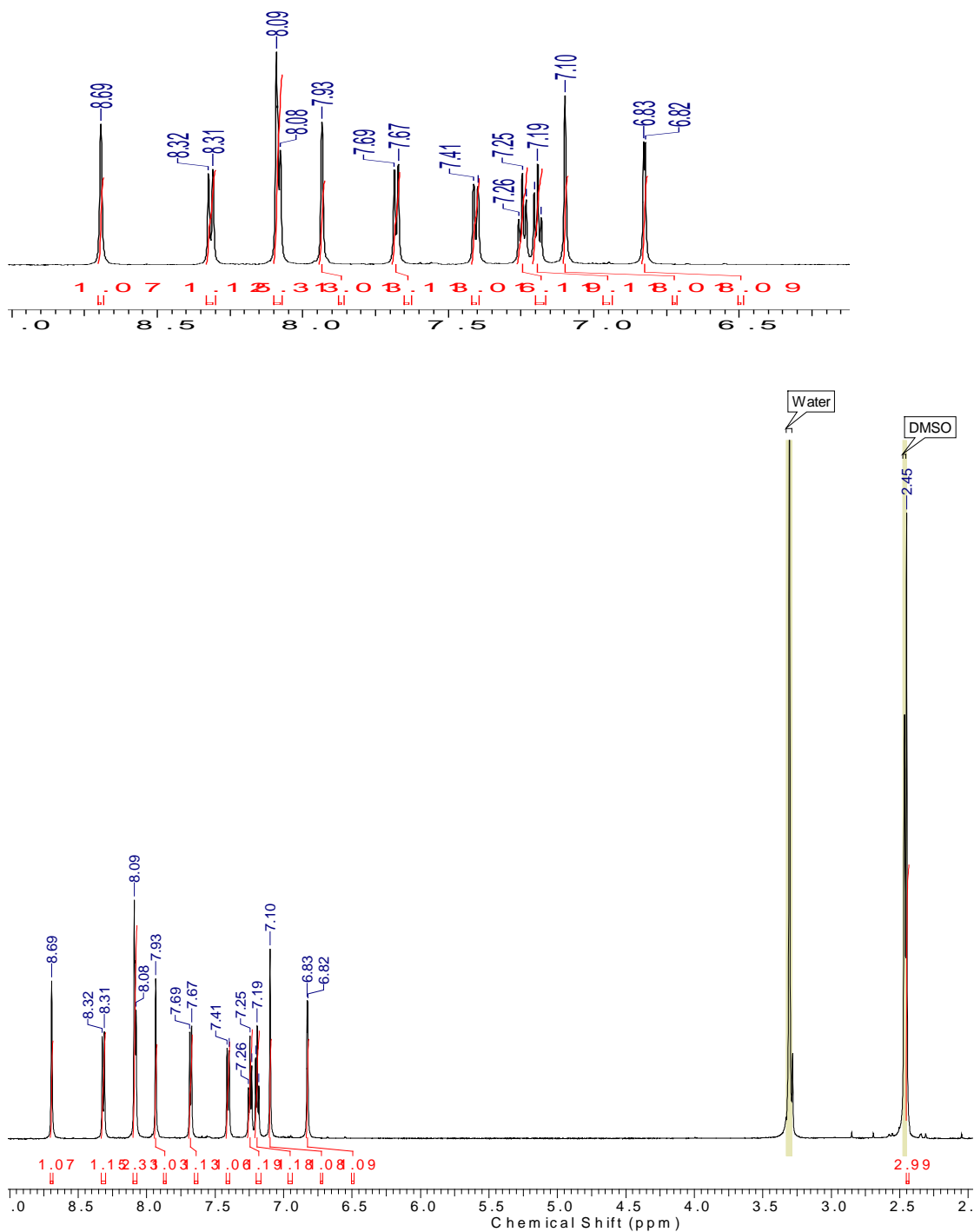
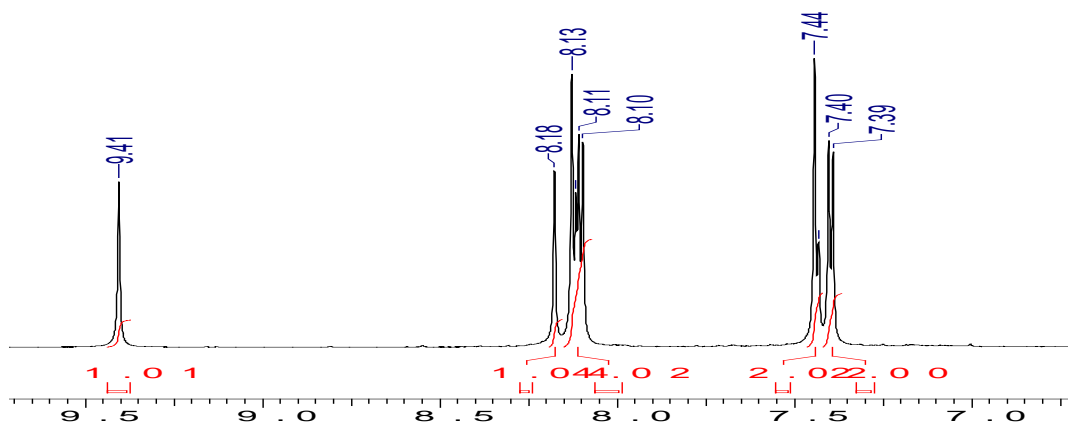


Рис. 6. ЯМР ^1H -спектр соединения **10h**.

Спектры соединений **11** демонстрируют выраженный сигнал протона иминогруппы в виде слабо уширенного синглета с химическим сдвигом около 9.4 м.д. Наиболее слабopольный синглет ароматической области имеет химический сдвиг около 8.2 м.д., сигнал метильной группы проявляется в спектре со сдвигом около 2.3 м.д. (Рис..).



010.001.1r.esp

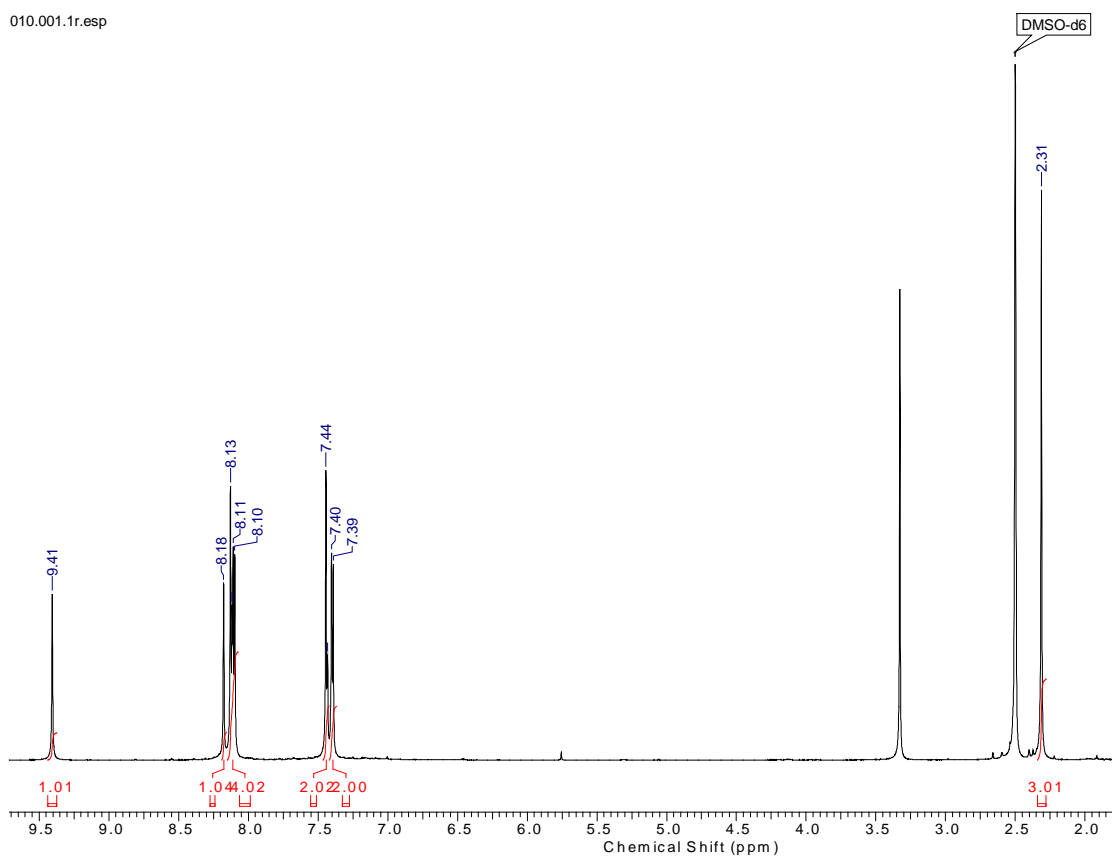
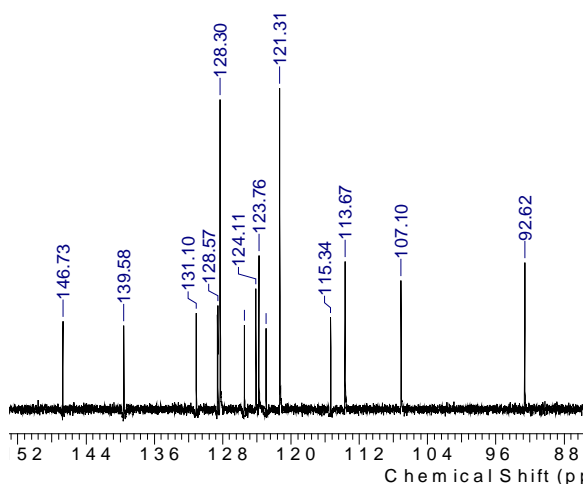


Рис. 7. ЯМР ^1H -спектр соединения **11e**.

В углеродном спектре соединений **11** наблюдается, также, мало характеристичных сигналов, однако выраженный сигнал метильной группы наблюдается, в данном случае, с химическим сдвигам порядка 20-21 м.д. (Рис.)



LK5153.011.001.1r.esp

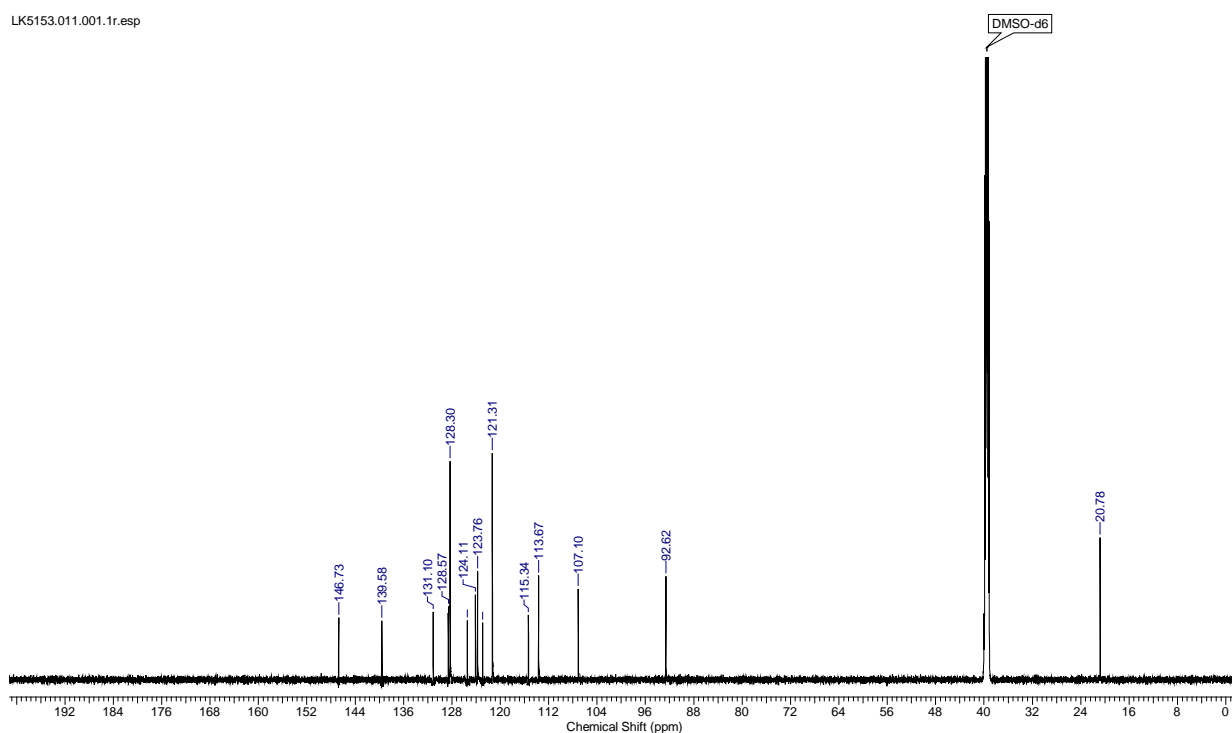


Рис. 8. ЯМР ^{13}C -спектр соединения **11e**.

Суммируя приведенные выше описания характеристичных элементов в ЯМР-спектрах мы можем сказать, что продукты гидроаминирования **9** могут быть отличены от циклических продуктов **10** и **11** по сигналу метильной группы и наиболее слабопольному сигналу в ароматической области. Мы считаем, что данный сигнал относится к алкеновому фрагменту или протону в положении 4 пиазинового фрагмента, так как именно его химическое окружение в ходе циклизации меняется наиболее сильно. Соединения **10** и **11** имеют крайне сходные протонные спектры за счет близкого строения, и для их различения более применимы хроматографические методы. По части углеродных

спектров можно отметить, что единственным сигналом, обладающим полной характеристичностью, является сигнал нитрильной группы.

ВЫВОДЫ

- 1- Полученные из анилинов N-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы изучены в превращениях с азотистыми нуклеофилами и разработаны подходы к получению трех различных типов продуктов.
- 2- Обнаружено, что при проведении реакции при пониженной температуре, удастся добиться селективного образования биспропилениндолов или 2-(амино)проп-1-ен-1-ил-1H-индол-2-карбонитрилов - продуктов литий гексаметилдисилазид-катализируемого гидроаминирования алкинов.
- 3- Нагревание N-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с метанолом в присутствии сильных оснований с последующим добавлением азотистых нуклеофилов дает циклические 1-амино-3-метилпиразино[1,2-*a*]-индолы
4. При первоначальном образовании продуктов гидроаминирования при охлаждении, возможно проведение их циклизации в третий структурный подтип при нагревании в присутствии гексаметилдисилазида лития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang K. et al. Synthesis and Biological Activities of Pyrazino [1, 2-a] indole and Pyrazino [1, 2-a] indol-1-one Derivatives //Pharmaceuticals. – 2021. – Т. 14. – №. 8. – С. 779.
1. Festa A. A. et al. DBU-Catalyzed Alkyne–Imidate Cyclization toward 1-Alkoхypyrazino [1, 2-a] indole Synthesis //The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Т. 83. – №. 16. – С. 9305-9311.
2. Taber D. F., Tirunahari P. K. Indole synthesis: a review and proposed classification //Tetrahedron. – 2011. – Т. 67. – №. 38. – С. 7195.
3. Fathi Vavsari V., Nikbakht A., Balalaie S. Annulation of 2-Alkyne-Indole Derivatives to Form Versatile Chemical Compounds //Asian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Т. 11. – №. 2. – С. e202100772.
4. Kaushik N. K. et al. Biomedical importance of indoles //Molecules. – 2013. – Т. 18. – №. 6. – С. 6620-6662.
5. Arcadi A. et al. A Concise One-Pot Approach to the Synthesis of 4-(1H-Indol-3-yl) quinolines //Synthesis. – 2011. – Т. 2011. – №. 24. – С. 4084-4090.
6. Wang T., Hoye T. R. Hexahydro-Diels–Alder (HDDA)-enabled carbazolyne chemistry: single step, de novo construction of the pyranocarbazole core of alkaloids of the *Murraya koenigii* (curry tree) family //Journal of the American Chemical Society. – 2016. – Т. 138. – №. 42. – С. 13870-13873.
7. Zhang J. et al. Tunable electrocatalytic annulations of o-arylalkynylanilines: green and switchable syntheses of skeletally diverse indoles //The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Т. 86. – №. 22. – С. 15886-15896.
8. Abbiati G. et al. An alternative one-pot gold-catalyzed approach to the assembly of 11 H-indolo [3, 2-c] quinolines //Organic & Biomolecular Chemistry. – 2012. – Т. 10. – №. 38. – С. 7801-7808.

9. Johnson J. R., Andreen J. H., Holley A. D. Pyrazinoindole-1, 4-diones. Ring Closure of 2-Indolecarbonyl Derivatives of α -Aminoesters //Journal of the American Chemical Society. – 1947. – T. 69. – №. 10. – C. 2370-2372.
10. Bandini M. et al. Enantioselective Phase-Transfer-Catalyzed Intramolecular Aza-Michael Reaction: Effective Route to Pyrazino-Indole Compounds //Angewandte Chemie International Edition. – 2008. – T. 47. – №. 17. – C. 3238-3241.
11. Singh A. et al. Stereospecific N-acylation of indoles and corresponding microwave mediated synthesis of pyrazinoindoles using hexafluoroisopropanol //Tetrahedron. – 2021. – T. 84. – C. 132017.
12. Wani I. A. et al. Stereoselective construction of pyrazinoindoles and oxazinoindoles via ring-opening/pictet-spengler reaction of aziridines and epoxides with 3-methylindoles and carbonyls //The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – T. 83. – №. 23. – C. 14553-14567.
13. Sokolova E. A., Festa A. A. Synthesis of pyrazino [1, 2-a] indoles and indolo-[1, 2-a] quinoxalines (microreview) //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2016. – T. 52. – №. 4. – C. 219-221.
14. Abbiati G. et al. Novel intramolecular cyclization of N-alkynyl heterocycles containing proximate nucleophiles //Tetrahedron letters. – 2003. – T. 44. – №. 28. – C. 5331-5334.
15. Ruvinskaya J. O. et al. A novel approach to 5 H-pyrazino [2, 3-b] indoles via annulation of 3-diazoindolin-2-imines with 2 H-azirines or 5-alkoxyisoxazoles under Rh (ii) catalysis //Organic & Biomolecular Chemistry. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 38-42.
16. Baek Y. et al. Pyrazinoindole-Based Lewis-Acid/Base Assembly: Intriguing Intramolecular Charge-Transfer Switching through the Dual-Sensing of Fluoride

and Acid //The Journal of Organic Chemistry. – 2019. – T. 84. – №. 7. – C. 3843-3852.

17. Scharf D. H., Brakhage A. A., Mukherjee P. K. Gliotoxin—bane or boon? //Environmental microbiology. – 2016. – T. 18. – №. 4. – C. 1096-1109.

18. Vigushin D. M. et al. Pyrazino [1, 2-a] indole-1, 4-diones, simple analogues of gliotoxin, as selective inhibitors of geranylgeranyltransferase I //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2003. – T. 13. – №. 21. – C. 3661-3663.

19. Youssif B. G. M. et al. Design, synthesis, mechanistic and histopathological studies of small-molecules of novel indole-2-carboxamides and pyrazino [1, 2-a] indol-1 (2H)-ones as potential anticancer agents effecting the reactive oxygen species production //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – T. 146. – C. 260-273.

20. Singh A. et al. High-valued pyrazinoindole analogues: Synthesis, antibacterial activity, structure activity relationship and molecular dynamics analyses //Results in Chemistry. – 2021. – T. 3. – C. 100194.

21. Tapia R. A. et al. Synthesis and antileishmanial activity of indoloquinones containing a fused benzothiazole ring //European Journal of Organic Chemistry. – 2002. – T. 2002. – №. 23. – C. 4005-4010.

23. Wang X. et al. Anticancer-Active N-Heteroaryl Amines Syntheses: Nucleophilic Amination of N-Heteroaryl Alkyl Ethers with Amines //Organic letters. – 2019. – T. 21. – №. 13. – C. 5111-5115.